INHIBIDORES DE TYK2 Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE ESTOS

Reivindicaciones de prioridad y solicitudes de patente relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud internacional PCT n.° PCT/CN2023/100518, presentada el 15 de junio de 2023; PCT/CN2023/137938, presentada el 11 de diciembre de 2023; PCT/CN2024/075796, presentada el 4 de febrero de 2024; y PCT/CN2024/081039, presentada el 11 de marzo de 2024, cuyo contenido completo se incorpora a la presente mediante referencia para todos los fines.

Campos técnicos de la invención

La invención se refiere generalmente a nuevos compuestos y métodos para su uso terapéutico. Más particularmente, la invención proporciona una nueva clase de inhibidores de la tirosina cinasa 2, así como composiciones farmacéuticas de estos compuestos y métodos de preparación y uso de estos contra diversas enfermedades y afecciones.

Antecedentes de la invención

La Janus quinasa (JAK) es una familia de tirosina quinasas intracelulares no receptoras que transducen señales mediadas por citocinas a través de la vía Janus quinasa - Activadores de la Transcripción de Transducción de Señales (JAK-STAT). Hay cuatro miembros en la familia de enzimas JAK en humanos, *es decir*, JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 (TYK2). La familia se define por la presencia de dos dominios de cinasa adyacentes, JH1 y JH2, de los cuales JH1 realiza la fosforilación involucrada en la activación de la vía, mientras que JH2 regula la función de JH1. (Thomas, *et al*., **2015** *British Journal of Cancer* 113, 365–371.)

Estas tirosina quinasas citoplasmáticas se asocian con receptores de citocinas de membrana tales como receptores de cadena gamma comunes y las proteínas transmembrana de glicoproteína 130 (gp130). (Murray, et al. **2007** *Immunol.* 178(5):2623-2629.) Alrededor de 40 receptores de citocinas señalizan a través de combinaciones de estos cuatro JAK y sus 7 sustratos posteriores: los miembros de la familia STAT. (Ghoreschi *et al.* **2009** *Immunol Rev.* 228(I):273-287.)

La inhibición selectiva de TYK2 se puede utilizar para tratar una variedad de enfermedades inflamatorias autoinmunes, tales como psoriasis, artritis psoriásica, alopecia areata, eccema, espondilitis anquilosante (AS), vitiligo, dermatitis atópica, lupus eritematoso discoide (DLE), lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, esclerodermia, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de Crohn (CD), artritis reumatoide (RA), diabetes, diabetes tipo I, fibrosis renal, enfermedades renales crónicas tales como nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefropatía asociada al VIH, así como cáncer tal como leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) y linfomas cutáneos de células T (CTCL). (Ellinghaus, D. et al. **2012** *Am. J. Hum. Genet.* 90:636-647; Graham, D. et al. **2007** *Rheumatology (Oxford).* 46:927-930; Eyre, S. et al. **2012** *Nat. Genet.,*44:1336-1340; Frank C. Brosius III. et al. **2015** *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 24(1): 88-95; Keiichiro Mine. et al. **2024** *Nature Communications*. 15:1337-1350; Calliope A. Dendrou. et al. **2016** *Sci Transl Med.* 8(363):149-180; Tao, J.H. et al.

2011 *Mol. Biol. Rep.* 38:4663-4672).

TYK2 desempeña un papel crucial en el sistema inmunitario, particularmente en la mediación de las respuestas inflamatorias. Estudiada principalmente en el contexto de trastornos relacionados con el sistema inmunitario, la investigación emergente indica su participación en diversas enfermedades cerebrales. En pacientes con esclerosis múltiple (EM), TYK2 regula la activación de las células T y la producción de citocinas, en particular la interleucina-12 (IL-12) y el interferón alfa (IFN-α), que son cruciales para las respuestas inmunitarias. Se han identificado células Th17 en lesiones activas en el cerebro de pacientes con EM. La desregulación de TYK2 puede exacerbar la inflamación en la EM, lo que contribuye al daño del sistema nervioso central (Beecham, et al. **2013** *Nature genetics.* 45(11): 1353-1360; Couturier, N. et al. **2011** *Brain.* 134:693-703; Murphy, C. A. et al. **2003** *Nature,* 421:744-748;); TYK2 se ha identificado como un factor de riesgo potencial para la EA (enfermedad de Alzheimer), un trastorno neurodegenerativo caracterizado por deterioro cognitivo y pérdida neuronal. La investigación indica que TYK2 puede modular la activación microglial y la neuroinflamación, procesos implicados en la progresión de la patología de la EA (Shi et al. **2019** *J Exp Med.* 216 (11):2546-2561); TYK2 se ha relacionado con la EP (enfermedad de Parkinson), un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente al movimiento. Los estudios sugieren que TYK2 puede influir en la neuroinflamación y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, procesos clave en la patología de la EP (Qin, et al. **2016**, *Journal of Neuroscience* 36(18): 5144-5159).

La selectividad frente a otros subtipos de la familia JAK se considera crucial para aumentar los efectos farmacológicos previstos y reducir los efectos secundarios. La identificación de inhibidores de cinasas con un alto grado de selectividad para TYK2 ha planteado un desafío significativo en parte debido a la alta homología de secuencia del sitio activo entre las cinasas de la familia JAK. La especificidad de TYK2 es crítica para la aplicación clínica de los inhibidores de la cinasa TYK2, porque los ratones knockout de Tyk2 son viables con recuentos de células sanguíneas normales, mientras que la deficiencia de JAK3 da como resultado una inmunodeficiencia combinada grave en ratones, y los ratones knockout de JAK1 o JAK2 muestran letalidad perinatal. (Ghoreschi, *et al.* **2009** *Immunol Rev.* 228:273–287; Karaghiosoff, et al. **2000** *Immunity*. 13:549–560; Shimoda, et al. **2000** *Immunity*. 13:561–571.) La evidencia genética sugiere que la inhibición farmacológica de TYK2 no debería provocar toxicidad aguda en pacientes humanos, pero se justificaría un monitoreo cuidadoso de las infecciones virales o micobacterianas en pacientes tratados durante períodos prolongados. (Akahane, *et al.* **2017** *Br J Haematol.* 177(2): 271–282.)

La capacidad de un fármaco para penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) es crucial para tratar las enfermedades del sistema nervioso central (SNC). La BHE sirve como una barrera altamente selectiva, regulando el paso de sustancias entre el torrente sanguíneo y el cerebro para mantener la homeostasis cerebral. Sin embargo, esta barrera también plantea un desafío significativo para la administración de fármacos al cerebro. Para un tratamiento eficaz de los trastornos del SNC, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y los tumores cerebrales, los

medicamentos deben poder cruzar la barrera hematoencefálica para alcanzar sus objetivos dentro del cerebro. Los compuestos con poca penetrabilidad cerebral pueden requerir dosis altas, lo que lleva a efectos secundarios sistémicos y una eficacia terapéutica reducida. El desarrollo de fármacos con mayor penetrabilidad cerebral implica estrategias como la optimización de las propiedades moleculares, la utilización de sistemas de administración de fármacos y el diseño de profármacos que se pueden activar metabólicamente para aumentar la permeabilidad de la BHE. Además, el descubrimiento de mecanismos de transporte que facilitan el paso de moléculas específicas a través de la BHE ha abierto nuevas vías para la administración de fármacos. En resumen, la capacidad de un fármaco para penetrar en la BHE es esencial para el tratamiento exitoso de las enfermedades del SNC. La mejora de la penetrabilidad cerebral mejora la eficacia de los medicamentos, reduce los efectos secundarios y es prometedora para el desarrollo de terapias más efectivas para afecciones neurológicas desafiantes.

Los inhibidores de la cinasa Janus restringidos o enriquecidos gastrointestinales (JAK) representan una clase especializada de medicamentos diseñados para dirigirse a la vía de señalización JAK-STAT específicamente dentro del tracto gastrointestinal. Estos inhibidores ofrecen varias ventajas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la enfermedad de Crohn, que incluyen: *Acción localizada*: Al dirigirse a la inhibición de JAK específicamente en el tracto gastrointestinal, estos inhibidores minimizan la exposición sistémica, reduciendo potencialmente el riesgo de efectos secundarios sistémicos asociados con inhibidores de JAK más amplios. *Eficacia mejorada*: Al concentrar el efecto terapéutico dentro del intestino, los inhibidores de JAK gastrointestinales restringidos o enriquecidos pueden proporcionar una mayor eficacia para controlar la inflamación y promover la curación de la mucosa en pacientes con EII y enfermedad de Crohn. *Reducción de los efectos secundarios sistémicos*: La acción localizada de estos inhibidores puede conducir a una incidencia reducida de efectos adversos sistémicos, como infecciones o anomalías hematológicas, que se asocian con inhibidores sistémicos de JAK. *Potenciales para dosis más bajas*: Dirigir la inhibición de JAK al tracto gastrointestinal puede permitir dosis más bajas de medicamentos para lograr efectos terapéuticos, reduciendo aún más el riesgo de efectos secundarios sistémicos. *Combiterapia*: Los inhibidores de JAK restringidos o enriquecidos gastrointestinales se pueden usar solos o en combinación con otras terapias para el tratamiento de la EII, ofreciendo flexibilidad en los enfoques de tratamiento mientras se minimiza potencialmente la exposición sistémica a los medicamentos.

La solubilidad es un factor crítico en el desarrollo de fármacos de molécula pequeña, ya que afecta directamente a su biodisponibilidad, eficacia y, en última instancia, a su éxito clínico. Una solubilidad deficiente puede conducir a una absorción insuficiente del fármaco, una farmacocinética errática y una eficacia terapéutica reducida. En consecuencia, la mejora de la solubilidad es un enfoque principal en el desarrollo de fármacos para garantizar la administración adecuada de fármacos y los resultados terapéuticos óptimos. Varios candidatos a fármacos se han enfrentado a contratiempos o fallas en el desarrollo clínico debido a problemas de solubilidad. Estos casos subrayan la

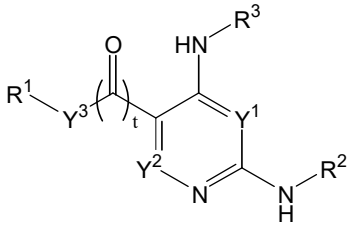
importancia de abordar la solubilidad al principio del proceso de desarrollo de fármacos para mitigar los riesgos y optimizar el potencial clínico de los productos terapéuticos de moléculas pequeñas. Existe una necesidad urgente e insatisfecha y persisten desafíos en amplias áreas terapéuticas para los inhibidores selectivos de TYK2 con potencia mejorada y efectos secundarios mínimos.

Compendio de la invención

La invención proporciona compuestos novedosos, selectivos y potentes que están disponibles por vía oral y/o tópica y/o son adecuados para la administración tópica y/o restringida del tracto gastrointestinal (GI), penetrable en el SNC. Estos agentes terapéuticos son inhibidores de TYK2 seguros y eficaces y pueden exhibir menos y/o menos efectos secundarios que los fármacos disponibles actualmente. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de estos compuestos y métodos para su preparación y uso.

En la presente se describe una serie de inhibidores de TYK2 novedosos que se diseñaron específicamente para encajar en los perfiles que son potencialmente adecuados para (I) administraciones penetrables en el SNC u (II) orales o (III) usos tópicos GI y/o cutáneos. Para los compuestos diseñados para la administración oral, son potentes para TYK2 con una serie de selectividad contra otras cinasas JAK y el dominio JH2 de JAK1 con buenos perfiles generales de fármacos. Para los compuestos que son potencialmente adecuados para uso restringido GI, sus propiedades tales como datos de Caco-2, solubilidad, PK, *etc.* son adecuadas para limitarlos al sitio de acción intestinal. Para los compuestos que son potencialmente adecuados para usos tópicos, están diseñados para tener una buena permeabilidad de la piel y una alta cantidad de retención en la epidermis y la dermis. La nueva clase de inhibidores exhibe perfiles de potencia excepcionales con valores de IC50 de TYK2 en el rango picomolar o nanomolar bajo. Estos agentes terapéuticos son inhibidores de TYK2 seguros y eficaces y exhiben menos y/o menos efectos secundarios que los fármacos disponibles actualmente. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de estos compuestos y métodos para su preparación y uso.

En un aspecto, la invención se refiere generalmente a un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



(**I**)

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico de esta,

en donde

Y^1 es CH, CF o N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es NR, O, CH_2, CD_2, CF_2 u O-NH;

t es 0 o 1;

R^1 es H, F, CD_3 o alquilo C_1-C_3, siempre que R^1 no sea F cuando Y^3 sea N, O u O-NH;

R^2 es

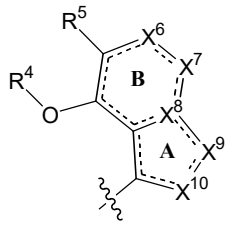
$R^{2'}$, en donde $R^{2'}$ es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, espirocicloalquilo C_5-C_7 o heterocicloalquilo C_3-C_6, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a}, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, OR, NRR', alquilo, cicloalquilo, heterocíclico;

un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a};

$(C=O)R^{2b}$; o

$(C=O)NHR^{2b}$;

R^3 es



(**II**)

en donde

X^6 es CR^6 o N;

X^7 es CR^7 o N;

X^8 es C o N;

X^9 es CR^9, O, S, N o NR^9;

X^{10} es CR^{10}, O, S, N o NR^{10}; y

en donde cada uno del Anillo A y Anillo B es independientemente un grupo arilo o heteroarilo;

R^{2b} es un alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-7}, arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-4 R^{2c};

R^{2c} en cada aparición es independientemente halo, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, donde dicho alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, R y R' están sustituidos con 0-3 R^{2a}; y

R^4 es un alquilo C_{1-3}, sustituido con 0-5 R^{4a}, en donde R^{4a} se selecciona de D, F y Cl;

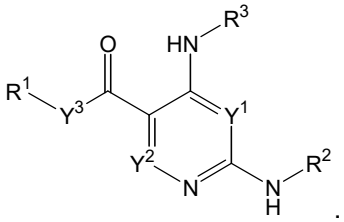
R^5 es H, CN, halo, OCH_3, C(=O)OR, NHC(=O)R, NRR', NO_2, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocíclico, en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{5a}, en donde cada R^{5a} se selecciona independientemente de OH, D, F, Cl, CN, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCD_3, OCF_3 y $OC(=O)CH_3$;

cada uno de R^6, R^7, R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_5, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, R y R' están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

cada uno de R y R' es independientemente H o un alquilo o acilo C_1-C_6, o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que comprende 0-2

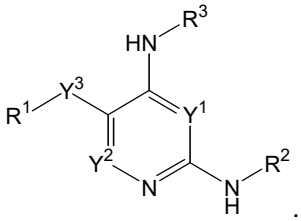
heteroátomos seleccionados de O, NR, S y SO_2.

En determinadas modalidades de (**I**), *t* es 1, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



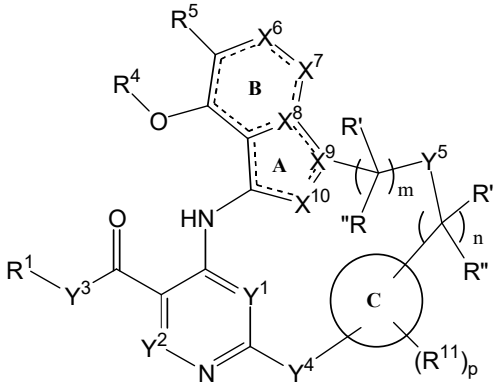
(**III^a**)

En determinadas modalidades de (**I**), *t* es 0, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**III^b**)

En otro aspecto, la invención se refiere generalmente a un compuesto que tiene la fórmula estructural (**VIII**):



(**VIII**)

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico de esta,

en donde

X^6 es CR^6 o N;

X^7 es CR^7 o N;

X^8 es C o N;

X^9 es CR^9, O, S, N o NR^9;

X^{10} es CR^{10}, O, S, N o NR^{10};

Y^1 es CH, CF o N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es NR, O, CH_2, CD_2, CF_2 u O-NH;

Y^4 es NR, CH_2 o CF_2;

Y^5 es NR, CH_2, O, S, SO o SO_2;

m es 0, 1, 2 y 3;

n es 0, 1, 2 y 3;

p es 0, 1, 2 y 3;

cada uno del Anillo A y el Anillo B es independientemente un grupo arilo o heteroarilo;

El Anillo C es un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^1 es H, F, CD_3 o alquilo C_{1-3}, siempre que R^1 no sea F cuando Y^3 es N, O u O-NH;

R^4 es un alquilo C_{1-3}, sustituido con 0-5 R^{4a}, en donde R^{4a} se selecciona de D, F y Cl;

R^5 es H, CN, halo, OCH_3, C(=O)OR, NHC(=O)R, NRR', NO_2, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o heterocíclico, en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{5a}, en donde cada R^{5a} se selecciona independientemente de OH, D, F, Cl, CN, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCD_3, OCF_3 y $OC(=O)CH_3$;

cada uno de R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-5}, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, R y R' están sustituidos con 0-2 R^{2a};

R^{2a} se selecciona de F, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, OR, NRR' y C_{1-6} alquilo; y

cada uno de R y R' independientemente H, alquilo o acilo C_1-C_6, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de O, NR, S y SO_2.

En aun otro aspecto, la invención se refiere en general a un método para preparar un compuesto descrito en la presente, como se ejemplifica mediante los esquemas sintéticos y el procedimiento experimental descritos en la presente.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, eficaz para tratar o reducir una o más enfermedades o trastornos, en un mamífero, incluido un ser humano, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente a una forma de dosificación unitaria que comprende una composición farmacéutica descrita en la presente.

En aun otro aspecto, la invención se refiere en general a un método para tratar, reducir o prevenir una enfermedad o trastorno, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedades inflamatorias, enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, cáncer o una enfermedad o trastorno relacionado con este, en un mamífero, que incluye un ser humano.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente al uso de un compuesto descrito en la presente, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra ciertos datos ejemplares sobre los cambios en el peso del ratón (A) y la

puntuación DAI (B). n = 10 ratones por grupo, los datos se muestran como valores medios ± SEM, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005, **** p<0,0001, frente al vehículo, dos vías-ANOVA, prueba de Dunnet para comparaciones múltiples.

La Figura 2 muestra ciertos datos ejemplares sobre los cambios en el peso del ratón (A) y la puntuación DAI (B). n = 8 ratones por grupo, los datos se muestran como valores medios ± SEM, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005, **** p<0,0001, frente al vehículo, dos vías-ANOVA, prueba de Dunnet para comparaciones múltiples.

La Figura 3 muestra ciertos datos ejemplares sobre células inmunitarias en sangre completa. n = 5 ratones por grupo, los datos se muestran como valores medios ± SEM se presentan, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005, **** p<0,0001, versus Vehículo, dos vías-ANOVA, prueba de Dunnet para comparaciones múltiples.

La Figura 4 muestra ciertos datos ejemplares sobre el recuento de células T $CD4^+$ (A) y la puntuación histológica en el colon (B). n = 8 ratones por grupo, los datos se muestran como valores medios ± SEM, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005, **** p<0,0001, frente al vehículo, dos vías-ANOVA, prueba de Dunnet para comparaciones múltiples.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

Se pretende que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario de acuerdo con el contexto en el que se encuentran los términos, tengan los siguientes significados.

Se entiende que los intervalos proporcionados en la presente son abreviaturas para todos los valores dentro del intervalo. Por ejemplo, se entiende que un intervalo de 1 a 16 incluye cualquier número, combinación de números o subintervalo del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16.

Tal como se usa en la presente, se entiende que «al menos» un valor específico es ese valor y todos los valores mayores que ese valor.

Como se usa en la presente, "más de uno" se entiende como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 100, etc., o cualquier valor intermedio.

En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «una» y «el/la» incluyen una referencia plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se indique específicamente o sea obvio a partir del contexto, como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se entiende dentro de un intervalo de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándar de la media. Aproximadamente se puede entender como dentro del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% o 0,01% del valor establecido. A menos que se desprenda lo contrario del contexto, todos los valores

numéricos proporcionados en la presente se pueden modificar con el término aproximadamente.

A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, tal como se usa en la presente, se entiende que el término «o» es inclusivo.

Cualquier composición o método descrito en la presente se puede combinar con una o más de cualquiera de las otras composiciones y métodos proporcionados en la presente.

La mención de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La mención de una modalidad para una variable o aspecto en la presente incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o porción de esta.

El término “que comprende”, cuando se usa para definir composiciones y métodos, pretende significar que las composiciones y métodos incluyen los elementos mencionados, pero no excluyen otros elementos. El término "que consiste esencialmente en", cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará que las composiciones y métodos incluyen los elementos enumerados y excluyen otros elementos de cualquier importancia esencial para las composiciones y métodos. Por ejemplo, "que consiste esencialmente en" se refiere a la administración de los agentes farmacológicamente activos mencionados expresamente y excluye los agentes farmacológicamente activos no mencionados expresamente. El término que consiste esencialmente en no excluye agentes farmacológicamente inactivos o inertes, *por ejemplo*, excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El término "que consiste en", cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará excluir oligoelementos de otros ingredientes y etapas sustanciales del método. Las modalidades definidas por cada uno de estos términos de transición se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos isómeros *cis* y *trans*, atropisómeros, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, que se encuentran dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende incluir todos estos isómeros, así como mezclas de estos, en esta invención. En determinadas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico o al menos 99 % de exceso enantiomérico de la configuración *R* o *S.* Para los compuestos ópticamente activos, a menudo se prefiere usar un enantiómero con la exclusión sustancial del otro enantiómero.

Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de relaciones de isómeros se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando solo se combinan dos isómeros, la presente invención contempla mezclas que contienen relaciones de isómeros 50:50,

60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96: 4, 97: 3, 98: 2, 99: 1 o 100:0. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se contemplan relaciones análogas para mezclas de isómeros más complejas.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. De manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o métodos cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros. Se puede separar una mezcla de isómeros en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en más detalle a continuación. Cuando se muestra un rango de valores, se pretende que abarque cada valor y subintervalo dentro del rango. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6}" pretende abarcar alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} y C_{5-6}.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, *por ejemplo*, -C(=O)-O- es equivalente a -O-C(=O)-.

Las estructuras de los compuestos de la invención están limitadas por los principios de unión química conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, cuando un grupo puede sustituirse por uno o más de una cantidad de sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de enlace químico y para proporcionar compuestos que no son inherentemente inestables y/o serían conocidos por un experto en la técnica como propensos a ser inestables en condiciones ambientales (*por ejemplo*, acuosas, neutras y varias condiciones fisiológicas conocidas).

En la presente también se contemplan solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Tal como se usa en la presente, el término «alquilo» se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C_{1-10}). Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, “1 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también

cubre la aparición del término “alquilo” donde no se designa ningún intervalo numérico. En algunas modalidades, «alquilo» puede ser un grupo alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, los grupos alquilo tienen de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen, de modo no taxativo, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen, de modo no taxativo, -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El alquilo está unido a la molécula original mediante un enlace simple. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ o $-O-P(=O)(OR^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. En una modalidad no taxativa, un alquilo sustituido se puede seleccionar de fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo y fenetilo.

Tal como se usa en la presente, el término «alcoxi» se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 10 átomos de carbono (C_{1-10}) de una configuración cíclica saturada, ramificada y lineal y combinaciones de estos, unidos a la estructura molecular original a través de un oxígeno. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos alcoxi tanto sustituidos como no sustituidos. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. «Alcoxi inferior» se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos. En algunas modalidades, alcoxi C_{1-3} es un grupo alcoxi que abarca alquilos de cadena lineal y ramificada de entre 1 y 3 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -

$P(=O)(R^a)(R^a)$ o $-O-P(=O)(OR^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente.

Tal como se usa en la presente, los términos "aromático" o "arilo" se refieren a un radical con 6 a 14 átomos en el anillo (*por ejemplo*, C_{6-14} aromático o C_{6-14} arilo) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (*por ejemplo*, fenilo, fluorenilo y naftilo). A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos arilo tanto sustituidos como no sustituidos. En algunas modalidades, el arilo es un grupo arilo C_{6-10}. Por ejemplo, los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. En otras modalidades, los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en"-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, *por ejemplo*, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "6 a 14 arilo" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "de 6 a 14 átomos en el anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, *etc.*, hasta e incluyendo 14 átomos en el anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos del anillo). Los grupos arilo policíclicos incluyen bicicletas, triciclos, tetraciclos y similares. En un grupo de múltiples anillos, solo se requiere que un anillo sea aromático, por lo que grupos como indanilo están abarcados por la definición de arilo. Los ejemplos no taxativos de grupos arilo incluyen fenilo, fenalenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, fenantrenilo, antracenilo, fluorenilo, indolilo, indanilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ o $-O-P(=O)(OR^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente.

Tal como se usa en la presente, los términos «cicloalquilo» y «carbociclilo» se refieren cada uno a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno, y puede estar saturado

o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse «cicloalquenilo» si el carbociclo contiene al menos un enlace doble, o «cicloalquinilo» si el carbociclo contiene al menos un enlace triple. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 13 átomos del anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-13}). A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos cicloalquilo tanto sustituidos como no sustituidos. Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "3 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "3 a 13 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, *etc.*, hasta e incluyendo 13 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cíclicas con puente y espirofusionadas que no contienen heteroátomos. El término también incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos del anillo). Los grupos arilo policíclicos incluyen bicicletas, triciclos, tetraciclos y similares. En algunas modalidades, «cicloalquilo» puede ser un radical cicloalquilo C_{3-8}. En algunas modalidades, «cicloalquilo» puede ser un radical cicloalquilo C_{3-5}. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, los siguientes restos: Los grupos carbociclilo C_{3-6} incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo C_{3-7} incluyen norbornilo (C_7). Los ejemplos de grupos carbociclilo C_{3-8} incluyen los grupos carbociclilo C_{3-7} mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo C_{3-13} incluyen los grupos carbociclilo C_{3-8} mencionados anteriormente, así como octahidro-1H indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ o $-O-P(=O)(OR^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente. Los términos «cicloalquenilo» y «cicloalquinilo» reflejan la descripción anterior de «cicloalquilo», donde el prefijo «alc» se reemplaza con «alquen» o «alquin», respectivamente, y los términos «alquenilo» o «alquinilo» originales son tal como se describen en la presente. Por ejemplo, un grupo cicloalquenilo puede tener de 3 a 13 átomos en el anillo, tal como de 5 a 8 átomos en el anillo. En algunas

modalidades, un grupo cicloalquinilo puede tener de 5 a 13 átomos del anillo.

Tal como se usan en la presente, los términos «carbociclo», «carbocíclico» y «carbociclilo» se refieren cada uno a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono como átomos del anillo, y puede estar saturado o parcialmente insaturado. El carbocíclico completamente saturado se denomina cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo parcialmente insaturados pueden denominarse «cicloalquenilo» si el carbociclo contiene al menos un enlace doble, o «cicloalquinilo» si el carbociclo contiene al menos un enlace triple. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos carbocíclicos tanto sustituidos como no sustituidos. El término «carbocíclico» también incluye estructuras cíclicas con puente y espirofusionadas que no contienen heteroátomos en el anillo. El término también incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (*es decir*, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). Los grupos policíclicos incluyen bicicletas, triciclos, tetraciclos y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Tal como se usan en la presente, los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede unir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

Tal como se usa en la presente, el término «halógeno» se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Tal como se usa en la presente, el término «haluro» o «halo» significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor, tal como, de modo no taxativo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. Cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi son como se definen en la presente y pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente como se definen en la presente.

Tal como se usa en la presente, el término «heteroátomo» se refiere a oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y fósforo (P).

Tal como se usa en la presente, el término «heteroalquilo» se refiere a un radical alquilo, que tiene uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto de carbono, *por ejemplo*, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de estos. A menos que se indique lo

contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos heteroalquilo tanto sustituidos como no sustituidos. Se puede dar un rango numérico, *por ejemplo*, heteroalquilo C_{1-4}, que se refiere a la longitud de cadena en total, que en este ejemplo tiene 4 átomos de longitud. Por ejemplo, un radical $-CH_2OCH_2CH_3$ se denomina heteroalquilo «C_4», que incluye el centro del heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena atómica. La conexión a la estructura molecular original puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena de heteroalquilo. Por ejemplo, un resto heteroalquilo que contiene N se refiere a un grupo en el que al menos uno de los átomos esqueléticos es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el radical heteroalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden estar opcionalmente cuaternizados. Por ejemplo, heteroalquilo también incluye cadenas esqueléticas sustituidas con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-). Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, de modo no taxativo, éteres tales como metoxietanilo ($-CH_2CH_2OCH_3$), etoximetanilo ($-CH_2OCH_2CH_3$), (metoximetoxi)etanilo ($-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$), (metoximetoxi)metanilo ($-CH_2OCH_2OCH_3$) y (metoxietoxi)metanilo ($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$) y similares; aminas tales como ($-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$) y similares.

Tal como se usa en la presente, el término «heterocicloalquilo» se refiere a un radical cicloalquilo, que tiene uno o más átomos de cadena esquelética que se seleccionan de un átomo distinto de carbono, *por ejemplo*, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de estos. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos heterocicloalquilo tanto sustituidos como no sustituidos. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo incluyen 2-hidroxi-aziridin-1-ilo, 3-oxo-1-oxaciclobutan-2-ilo, 2,2-dimetil-tetrahidrofuran-3-ilo, 3-carboximorfolin-4-ilo, 1-ciclopropil-4-metil-piperazin-2-ilo. 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazina, etc.

Tal como se usa en la presente, el término “heteroarilo” o, de manera alternativa, “heteroaromático” se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico (*por ejemplo*, bicíclico, tricíclico, tetracíclico y similares) de 5-18 miembros (*por ejemplo*, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre (“heteroarilo de 5-18 miembros”). A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el término pretende incluir grupos heteroarilo tanto sustituidos como no sustituidos. Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "5 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "de 5 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, *etc.*, hasta e incluyendo 18 átomos en el anillo. En algunos casos, un heteroarilo puede tener de 5 a 14 átomos en el anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo tiene, por ejemplo, radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un

átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre que se nombran agregando "-eno" al nombre del radical univalente correspondiente, *por ejemplo*, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridileno.

Por ejemplo, un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno. Uno o más heteroátomos en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, también pueden estar opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido de nitrógeno (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo. El heteroarilo está unido a la estructura molecular original a través de cualquier átomo del anillo o anillos.

«Heteroarilo» también incluye sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo arilo o en el heteroarilo, o en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo en donde el punto de unión a la estructura molecular original está en el anillo heteroarilo. Para los grupos heteroarilo policíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (*por ejemplo*, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión a la estructura molecular original puede estar en cualquier anillo, es decir, ya sea el anillo que tiene un heteroátomo (*por ejemplo*, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (*por ejemplo*, 5-indolilo). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre («heteroarilo de 5-10 miembros»). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre («heteroarilo de 5-8 miembros»). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre («heteroarilo de 5-6 miembros»). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo del anillo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4] oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo,

benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzopiranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno [2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo [3,2 -c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d] pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10- hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8- tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3 -d]pirimdinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno [2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno [2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario en la especificación, un resto heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen independientemente: acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, ariloxi, amino, amido, amidino, imino, azida, carbonato, carbamato, carbonilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, éster, éter, mercapto, tio, alquiltio, ariltio, tiocarbonilo, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ o $-O-P(=O)(OR^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente.

Tal como se usa en la presente, el término «administrar» se refiere a la administración oral, la administración como un supositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, *por ejemplo*, una minibomba osmótica, a un sujeto. Las vías de administración adecuadas para un paciente particular dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección que se esté tratando o de la naturaleza de la terapia que se esté utilizando y de la naturaleza del compuesto activo.

La administración puede ser por cualquier vía adecuada, que incluye parenteral y transmucosa (*por*

ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, *por ejemplo*, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, de modo no taxativo, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, *etc.*

Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en la presente se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales.

El compuesto de la invención se puede administrar solo o se puede coadministrar al paciente. La coadministración pretende incluir la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Por lo tanto, las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (*por ejemplo*, para reducir la degradación metabólica).

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica, por vía tópica, formuladas como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, sellos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, etc., adecuados para la ingestión por el paciente. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, geles, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de peso molecular alto, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan con mayor detalle en la patente estadounidense N.° 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760. El contenido completo de estas patentes se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad para todos los fines. Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, **1995** *J. Biomater Sci. Polym. Ed*. 7:623-645; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, *por ejemplo*, Gao **1995** *Pharm. Res*. 12:857-863); o, como microesferas para administración oral (véase, *por ejemplo*, Eyles **1997** *J. Pharm. Pharmacol*. 49:669-674).

Tal como se usa en la presente, los términos «enfermedad», «afección» y «trastorno» se utilizan indistintamente en la presente y se refieren a un estado de salud o estado de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente.

Como se usa en la presente, el término «cantidad eficaz» de un agente activo se refiere a una

cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración y el paciente.

Tal como se usa en la presente, los términos “inhibición”, “inhibir” y similares en referencia a una diana biológica (*por ejemplo*, TYK2) se refiere a afectar negativamente (*por ejemplo*, disminuir) la actividad o función de la proteína con respecto a la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor. En modalidades, inhibición significa afectar negativamente (*por ejemplo*, disminuir) la concentración o niveles de la proteína con respecto a la concentración o nivel de la proteína en ausencia del inhibidor. En modalidades, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o síntomas de enfermedad. En modalidades, la inhibición se refiere a una reducción en la actividad de una diana proteica particular. La inhibición incluye, al menos en parte, bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir o retrasar la activación, o inactivar, desensibilizar o regular por disminución la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína. En modalidades, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana que resulta de una interacción directa (*por ejemplo*, un inhibidor se une a la proteína diana). En modalidades, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana a partir de una interacción indirecta (*por ejemplo*, un inhibidor se une a una proteína que activa la proteína diana, evitando así la activación de la proteína diana).

Tal como se usa en la presente, los términos "aislado" o "purificado" se refieren a un material que está sustancial o esencialmente libre de componentes que normalmente lo acompañan en su estado nativo. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente utilizando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alto rendimiento.

Tal como se usa en la presente, el término «modular» se refiere a la producción, ya sea directa o indirectamente, de un aumento o una disminución, una estimulación, inhibición, interferencia o bloqueo en una actividad medida en comparación con un control adecuado. Un "modulador" de un polipéptido o polinucleótido se refiere a una sustancia que afecta, por ejemplo, aumenta, disminuye, estimula, inhibe, interfiere o bloquea una actividad medida del polipéptido o polinucleótido, en comparación con un control adecuado. Por ejemplo, un "modulador" puede unirse y /o activar o inhibir la diana con afinidad medible, o afectar directa o indirectamente la regulación normal de la actividad de un receptor.

Tal como se usa en la presente, una «forma farmacéuticamente aceptable» de un compuesto descrito incluye, de modo no taxativo, sales, ésteres, hidratos, solvatos, isómeros, profármacos y derivados marcados isotópicamente de estos farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, una "forma farmacéuticamente aceptable" incluye, de modo no taxativo, sales, ésteres, profármacos y derivados marcados isotópicamente de estos farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, una "forma farmacéuticamente aceptable" incluye, de modo no taxativo, isómeros y

estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, profármacos y derivados marcados isotópicamente de estos.

En determinadas modalidades, la forma farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente, el término «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de sujetos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. *Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxico farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclorato o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. En algunas modalidades, los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación de los compuestos descritos, o por separado, tal como haciendo reaccionar la base libre o ácido libre de un compuesto original con una base o ácido adecuado, respectivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinotérreos o alcalinos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponde, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas

primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas modalidades, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se puede elegir de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

En determinadas modalidades, la forma farmacéuticamente aceptable es un «solvato» (*por ejemplo*, un hidrato). Tal como se usa en la presente, el término «solvato» se refiere a compuestos que incluyen además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. El solvato puede ser de un compuesto descrito o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un «hidrato». Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos que, por ejemplo, pueden incluir de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 4, moléculas de disolvente o agua. Se entenderá que el término «compuesto», tal como se usa en la presente, abarca el compuesto y los solvatos del compuesto, así como mezclas de estos.

En determinadas modalidades, la forma farmacéuticamente aceptable es un profármaco. Tal como se usa en la presente, el término «profármaco» (o «profármaco») se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para proporcionar un compuesto descrito o una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo en* un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis (*por ejemplo*, hidrólisis en sangre). En determinados casos, un profármaco tiene propiedades físicas y/o de suministro mejoradas con respecto al compuesto original. Los profármacos pueden aumentar la biodisponibilidad del compuesto cuando se administran a un sujeto (por *ejemplo*, al permitir una mayor absorción en la sangre después de la administración oral) o que mejoran la administración a un compartimento biológico de interés (*por ejemplo*, el cerebro o el sistema linfático) en relación con el compuesto original. Los profármacos de ejemplo incluyen derivados de un compuesto descrito con solubilidad acuosa mejorada o transporte activo a través de la membrana intestinal, con respecto al compuesto original.

El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, *p. ej.*, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", *A.C.S. Symposium Series,* Vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, las cuales se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia. Las formas profármaco a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo mamífero. (Véase, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9,21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992.) Los profármacos conocidos comúnmente

en la técnica incluyen derivados ácidos conocidos, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción de los ácidos originales con un alcohol adecuado, amidas preparadas mediante reacción del compuesto ácido original con una amina, grupos básicos reaccionados para formar un derivado de base acilado, *etc.* Otros derivados de profármacos se pueden combinar con otras características descritas en la presente para mejorar la biodisponibilidad. Como tal, los expertos en la técnica apreciarán que algunos de los compuestos descritos en la presente que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos que tienen un resto de carbonato, carbamato, amida o éster de alquilo unido covalentemente a cualquiera de los sustituyentes anteriores descritos en la presente.

Los ejemplos de ventajas de un profármaco pueden incluir, de modo no taxativo, sus propiedades físicas, tales como solubilidad en agua mejorada para administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el compuesto original, o puede mejorar la absorción del tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para almacenamiento a largo plazo.

Tal como se usa en la presente, el término excipiente, portador o diluyente "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrado en el transporte del agente farmacéutico sujeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y copolímero de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Tal como se usa en la presente, el término «sujeto» se refiere a cualquier animal (*por ejemplo*, un mamífero), que incluye, de modo no taxativo, humanos, primates no humanos, roedores y similares, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Un sujeto al que se contempla la administración incluye, de modo no taxativo, seres humanos (*por ejemplo*, un hombre o mujer de cualquier grupo

de edad, *por ejemplo*, un sujeto pediátrico (*por ejemplo*, lactante, niño, adolescente) o sujeto adulto (*por ejemplo*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos no humanos (por ejemplo, primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros), roedores (por ejemplo, ratas y/o ratones), etc. En determinadas modalidades, el animal no humano es un mamífero. El animal no humano puede ser un macho o hembra en cualquier etapa de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico. Típicamente, los términos «sujeto» y «paciente» se usan indistintamente en la presente en referencia a un sujeto humano.

Tal como se usa en la presente, los términos "tratamiento" o "tratar" una enfermedad o trastorno se refieren a un método para reducir, retrasar o mejorar dicha afección antes o después de que haya ocurrido. El tratamiento puede dirigirse a uno o más efectos o síntomas de una enfermedad y/o la patología subyacente. El tratamiento puede ser cualquier reducción y puede ser, de modo no taxativo, la ablación completa de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad. Por lo tanto, tratamiento o tratamiento se refiere a cualquier indicio de éxito en la terapia o mejora de una lesión, enfermedad, patología o afección, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo, como la reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; desaceleración en la tasa de degeneración o disminución; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, por ejemplo, los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. En comparación con un control no tratado equivalente, dicha reducción o grado de mejora puede ser de al menos 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% o 100%, según lo medido por cualquier técnica estándar.

Los métodos de tratamiento incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente. La etapa de administración puede ser una única administración o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tales como la gravedad de la afección, la edad del paciente, la concentración del compuesto, la actividad de las composiciones utilizadas en el tratamiento o una combinación de estos. También se apreciará que la dosificación eficaz de un agente utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un régimen de tratamiento particular. Los cambios en la dosificación pueden resultar y volverse evidentes mediante ensayos de diagnóstico estándar conocidos en la técnica. En algunos casos, puede ser necesaria la administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y durante una duración suficiente para tratar al paciente.

Descripción detallada de la invención

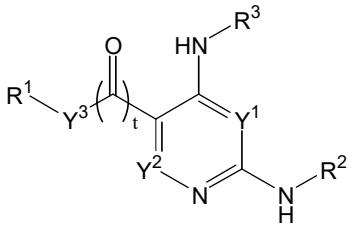
La invención se basa en un descubrimiento inesperado de compuestos novedosos, selectivos y potentes que son inhibidores de TYK2. La invención también proporciona composiciones

farmacéuticas de estos compuestos y métodos para su preparación y uso. Los compuestos están disponibles por vía oral y exhiben menos y/o menos efectos secundarios que los fármacos disponibles actualmente.

La nueva clase de inhibidores de TYK2 descritos en la presente exhibe perfiles de potencia excepcionales y son útiles en el tratamiento de una o más enfermedades y afecciones mediadas por TYK2, tales como enfermedades y afecciones alérgicas, autoinmunes, inflamatorias, metabólicas, neurológicas y proliferativas. Sin desear limitarse a la teoría, los compuestos de la invención son moduladores de interleucinas (*por ejemplo*, IL-12, IL-23) e interferones (*por ejemplo*, IFN-a) mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por TYK2.

Estos compuestos están diseñados para mostrar una buena potencia contra TYK2 con una buena absorción oral y una buena estabilidad *in vivo*. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de estos compuestos y métodos de preparación y uso de estos. Los inhibidores de TYK2 descritos en la presente exhiben perfiles farmacocinéticos y propiedades farmacológicas favorables que son adecuados para las indicaciones objetivo.

En un aspecto, la invención se refiere generalmente a un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



(**I**)

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico de esta,

en donde

Y^1 es CH, CF o N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es NR, O, CH_2, CD_2, CF_2 u O-NH;

t es 0 o 1;

R^1 es H, F, CD_3 o alquilo C_1-C_3, siempre que R^1 no sea F cuando Y^3 sea N, O u O-NH;

R^2 es

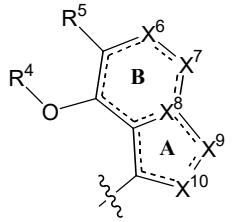
$R^{2'}$, en donde $R^{2'}$ es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, espirocicloalquilo C_5-C_7 o heterocicloalquilo C_3-C_6, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a}, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, OR, NRR', alquilo, cicloalquilo, heterocíclico;

un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a};

$(C=O)R^{2b}$; o

$(C=O)NHR^{2b}$;

R^3 es



(**II**)

en donde

X^6 es CR^6 o N;

X^7 es CR^7 o N;

X^8 es C o N;

X^9 es CR^9, O, S, N o NR^9;

X^{10} es CR^{10}, O, S, N o NR^{10}; y

en donde cada uno del Anillo A y Anillo B es independientemente un grupo arilo o heteroarilo;

R^{2b} es un alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-7}, arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-4 R^{2c};

R^{2c} en cada aparición es independientemente halo, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, donde dicho alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, R y R' están sustituidos con 0-3 R^{2a}; y

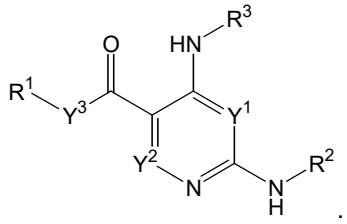
R^4 es un alquilo C_{1-3}, sustituido con 0-5 R^{4a}, en donde R^{4a} se selecciona de D, F y Cl;

R^5 es H, CN, halo, OCH_3, C(=O)OR, NHC(=O)R, NRR', NO_2, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocíclico, en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{5a}, en donde cada R^{5a} se selecciona independientemente de OH, D, F, Cl, CN, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCD_3, OCF_3 y $OC(=O)CH_3$;

cada uno de R^6, R^7, R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_5, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, R y R' están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

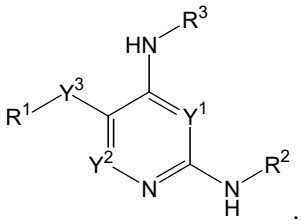
cada uno de R y R' es independientemente H o un alquilo o acilo C_1-C_6, o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de O, NR, S y SO_2.

En determinadas modalidades de (**I**), *t* es 1, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**III^a**)

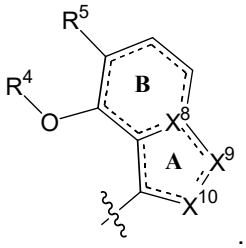
En determinadas modalidades de (**I**), *t* es 0, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**III^b**)

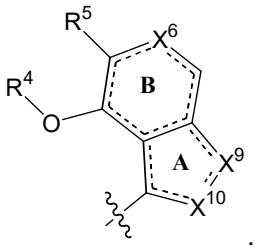
En determinadas modalidades de (**II**), el Anillo A es un grupo heteroarilo.

En determinadas modalidades de (**II**), X^6 es CH y X^7 es CH, donde R^3 tiene la estructura:



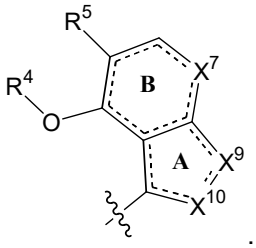
(**II^a**)

En determinadas modalidades de (**II**), X^7 es CH y X^8 es C, donde R^3 tiene la estructura:



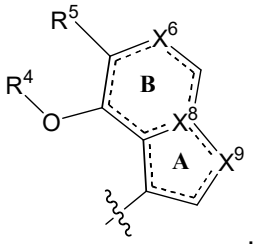
(**II^b**)

En determinadas modalidades de (**II**), X^6 es CH y X^8 es C, donde R^3 tiene la estructura:



(**II^c**)

En determinadas modalidades de (**II**), X^7 es CH y X^{10} es CH, donde R^3 tiene la estructura:

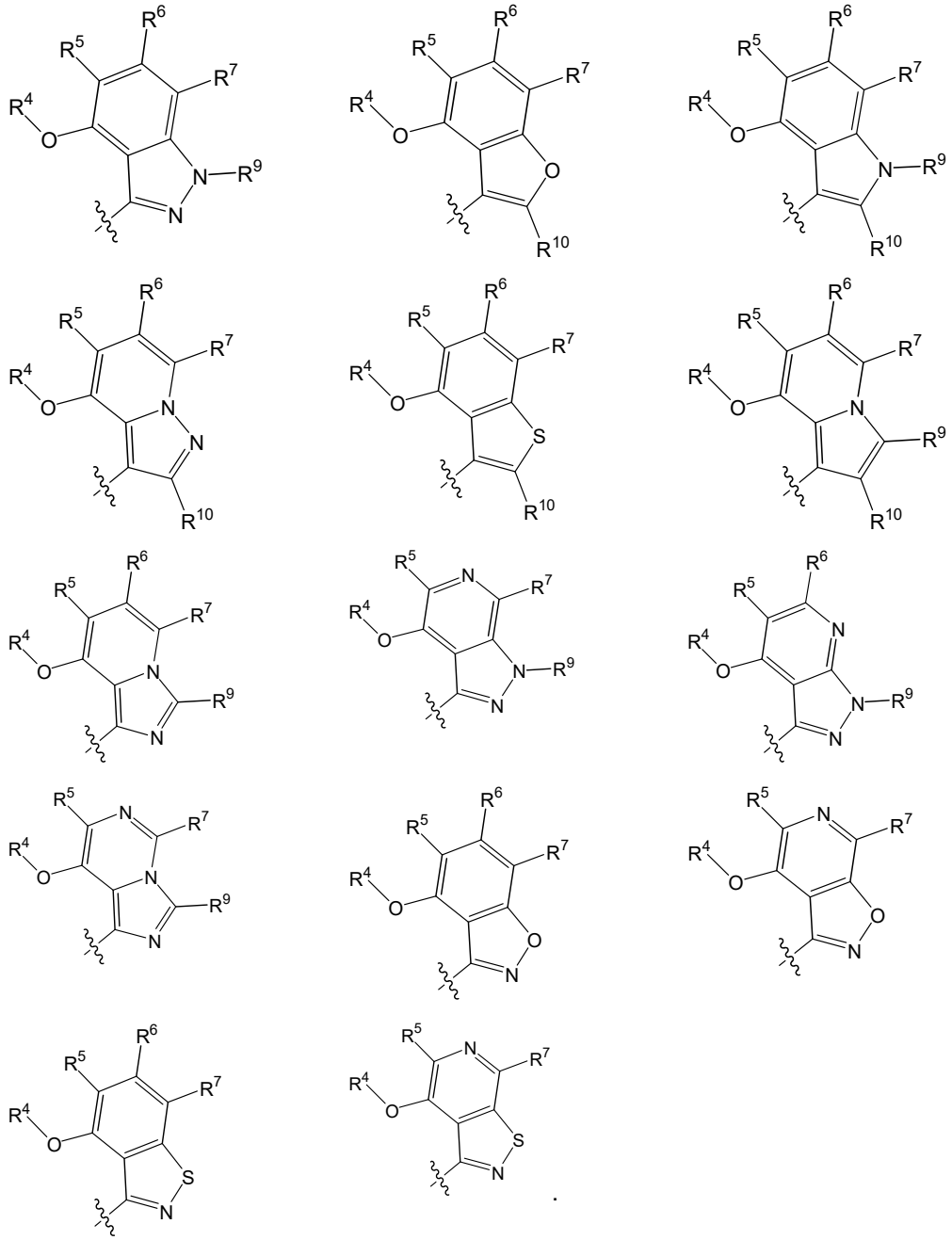


(**II^d**)

En determinadas modalidades de (**II**)-(**II^d**), R^4 es CH_3.

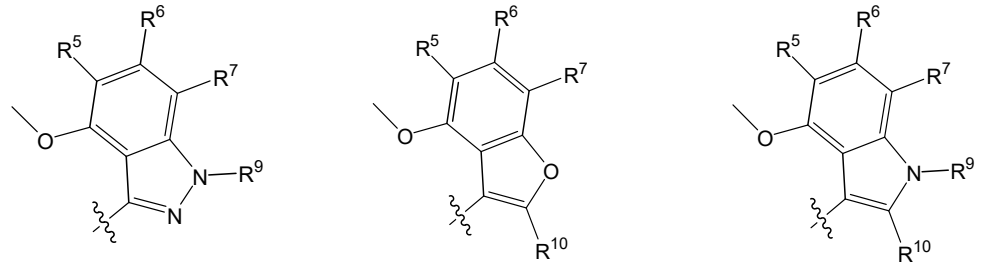
En determinadas modalidades de (**II**)-(**II^{d}**), R^4 es CD_3.

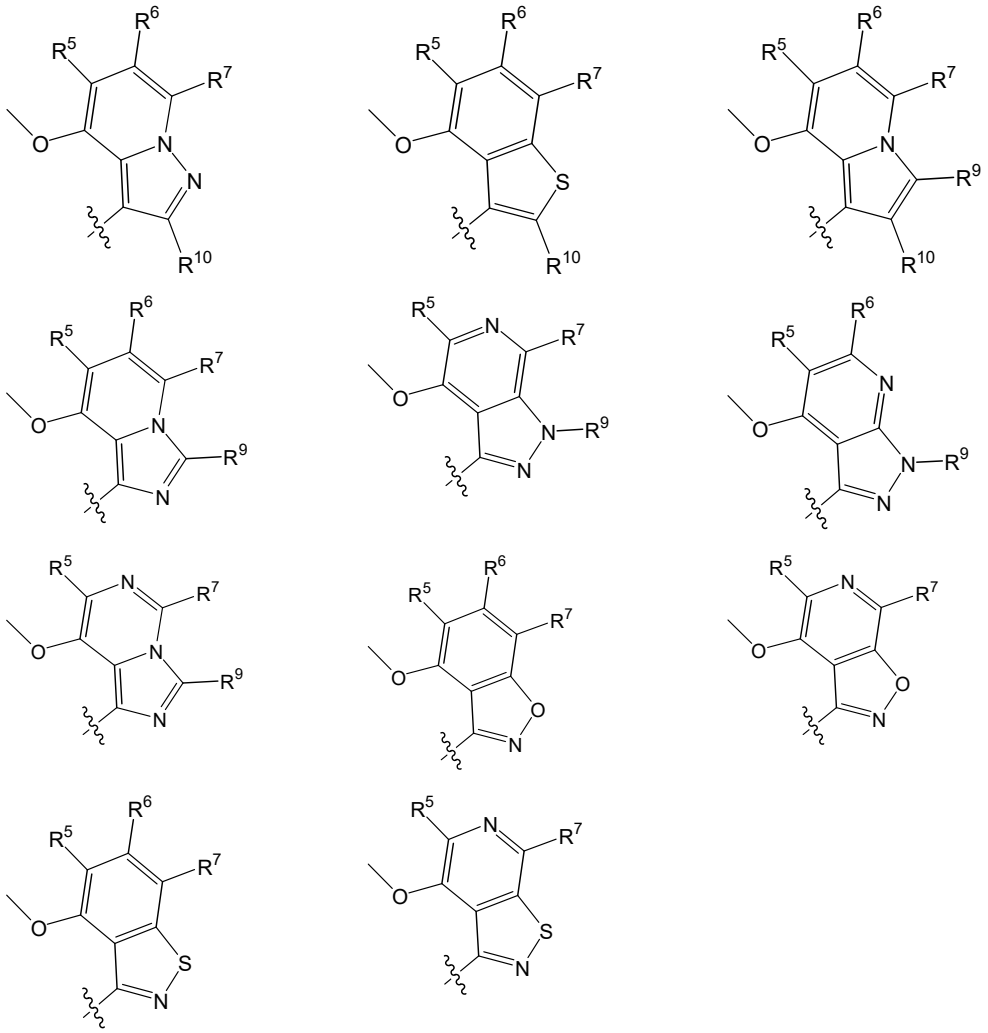
En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^3 se selecciona de:



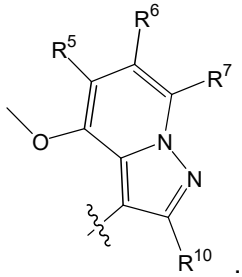
En determinadas modalidades, R^4 es CD_3.

En determinadas modalidades, R^4 es CH_3, y R^3 se selecciona de:





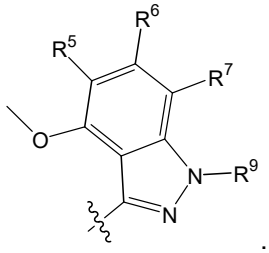
En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^3 es:



(**IIe**)

En determinadas modalidades de R^3, R^{10} es H.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^3 es:



(**II^f**)

En determinadas modalidades de R^3, R^9 es alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3}, CF_3 o NRR'.

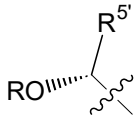
En determinadas modalidades de R^3, R^9 es alquilo C_{1-3}.

En determinadas modalidades de R^3, R^9 es CH_3.

En determinadas modalidades de R^3, R^9 es CD_3.

En determinadas modalidades de R^3, R^5 es alquilo C_{1-4}, sustituido con un OH.

En determinadas modalidades de R^3, R^5 es:



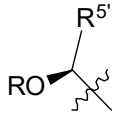
(**II^g**)

en donde

$R^{5'}$es un alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, sustituido con 0-5 F; y

R es H, alquilo C_{1-3} o acilo.

En determinadas modalidades de R^3, R^5 es:



(**II^h**)

en donde

$R^{5'}$es un alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, sustituido con 0-5 F; y

R es H, alquilo C_{1-3} o acilo.

En determinadas modalidades de (**II^g**)-(**II^h**), R es CH_3.

En determinadas modalidades de (**II^g**)-(**II^h**), R es CD_3.

En determinadas modalidades de (**II^g**)-(**II^h**), R es $C(=O)CH_3$.

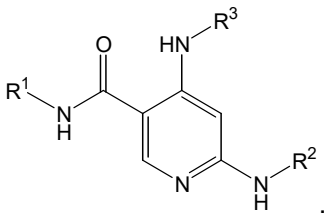
En determinadas modalidades de (**II^g**)-(**II^h**), R es $C(=O)CD_3$.

En determinadas modalidades de (**II^g**)-(**II^h**), $R^{5'}$es CF_3.

En determinadas modalidades de (**II^g**)-(**II^h**), $R^{5'}$es CHF_2.

En determinadas modalidades de (**I**), (**III^a**) y (**III^b**), Y^3 es NH.

En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es CH, Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:

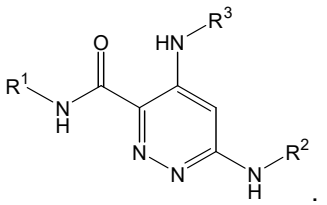


.

(**IV^a**)

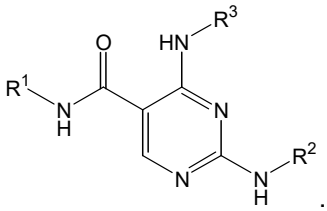
En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es CH, Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula

estructural:



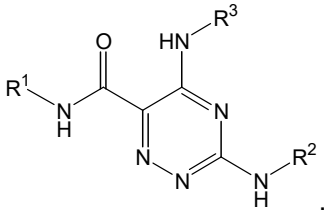
(**IV^{b}**)

En determinadas modalidades de (**III^{a}**), Y^1 es N, Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**IV^{c}**)

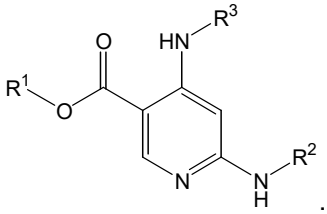
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), Y^1 es N, Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**IV^{d}**)

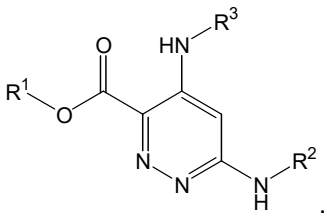
En determinadas modalidades de (**I**), (**III^{a}**) y (**III^{b}**), Y^3 es O.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**), Y^1 es CH, Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



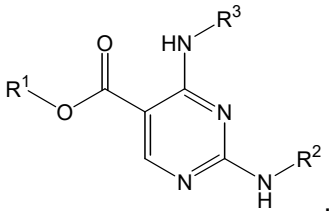
(**V^{a}**)

En determinadas modalidades de (**III^{a}**), Y^1 es CH, Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



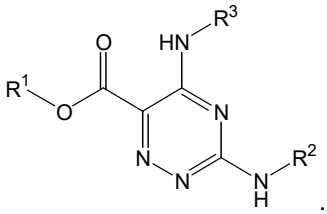
(**V^{b}**)

En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es N, Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**V^c**)

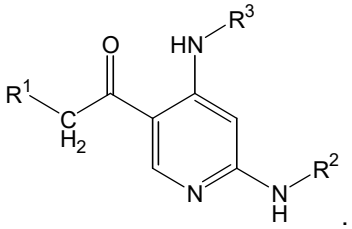
En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es N, Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**V^d**)

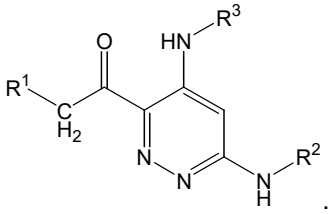
En determinadas modalidades de (**I**), (**III^a**) y (**III^b**), Y^3 es CH_2.

En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es CH, Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



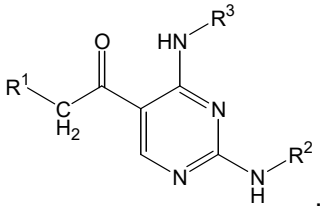
(**VI^a**)

En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es CH, Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



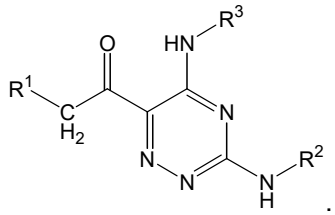
(**VI^b**)

En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es N, Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**VI^c**)

En determinadas modalidades de (**III^a**), Y^1 es N, Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



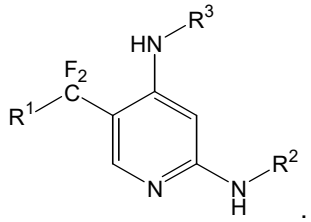
(**VI^d**)

En determinadas modalidades de (**I**), donde *t* es 0 y el compuesto tiene la fórmula estructural (**III^b**).

En determinadas modalidades de (**III^b**), Y^3 es CD_2.

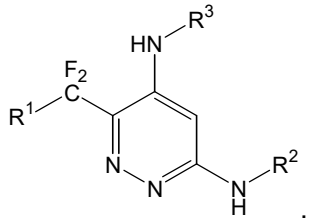
En determinadas modalidades de (**III^b**), Y^3 es CF_2.

En determinadas modalidades de (**III^b**), Y^1 es CH e Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



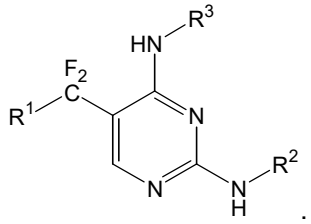
(**VII^a**)

En determinadas modalidades de (**III^b**), Y^1 es CH e Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



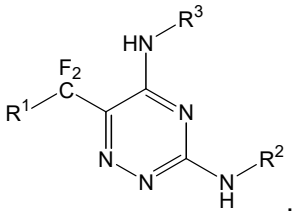
(**VII^b**)

En determinadas modalidades de (**III^b**), Y^1 es N e Y^2 es CH, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**VII^c**)

En determinadas modalidades de (**III^b**), Y^1 es N e Y^2 es N, y el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**VII^{d}**)

En determinadas modalidades de R^3, cada uno de R^6 y R^7, si están presentes, es H.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es $R^{2'}$.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es $(C=O)R^{2b}$.

En determinadas modalidades, R^{2b} se selecciona de alquilo C_1-C_6, sustituido con 0-3 R^{2c}.

En determinadas modalidades, R^{2b} es cicloalquilo C_{3-6}, sustituido con 0-3 R^{2c}.

En determinadas modalidades, R^{2b} es ciclopropilo.

En determinadas modalidades, R^{2b} es ciclopropilo, sustituido con F.

En determinadas modalidades, R^{2b} es espirocicloalquilo C_{5-7}, sustituido con 0-3 R^{2c}.

En determinadas modalidades, R^{2b} es C_5 espiro[2.2]pentilo.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es $(C=O)NHR^{2b}$.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es piridinilo sustituido con 0-2 R^{2c}.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es fenilo sustituido con 0-2 R^{2b}.

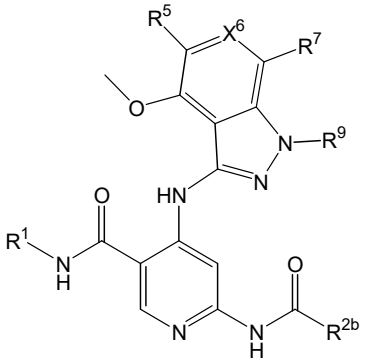
En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es pirazolilo sustituido con 0-2 R^{2c}.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^2 es pirimidilo sustituido con 0-2 R^{2c}.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^1 es CH_3.

En determinadas modalidades de (**III^{a}**)-(**III^{b}**), R^1 es CD_3.

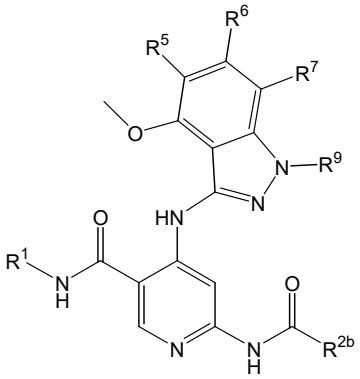
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene la fórmula estructural:



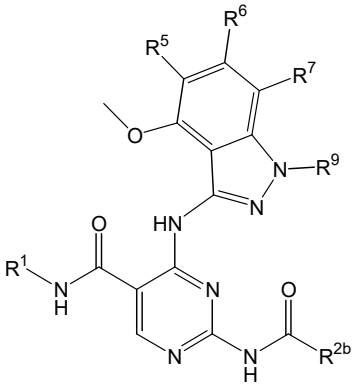
(**IV^{1}**)

en donde X^6 es N o CH.

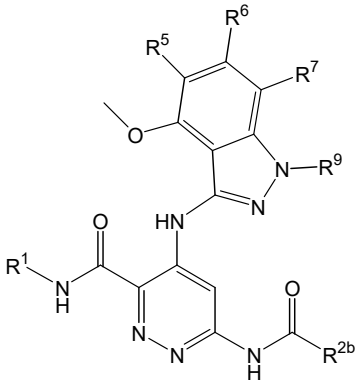
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV²**)

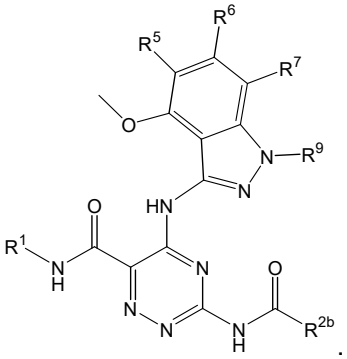


(**IV³**)



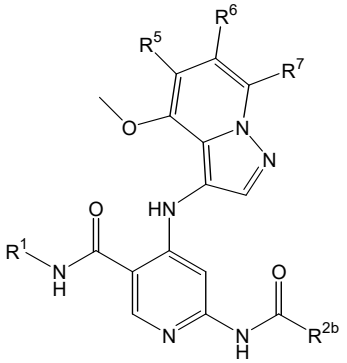
(**IV⁴**)

y

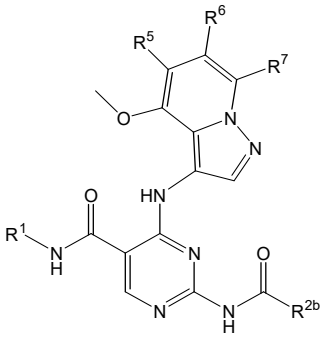


(**IV⁵**)

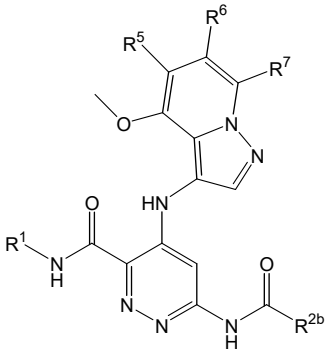
En determinadas modalidades de (**III[a]**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV⁶**)

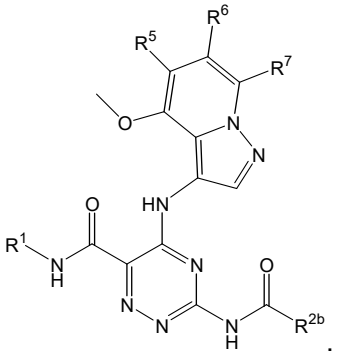


(**IV⁷**)



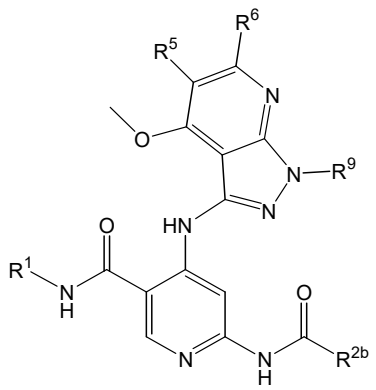
(**IV⁸**)

y

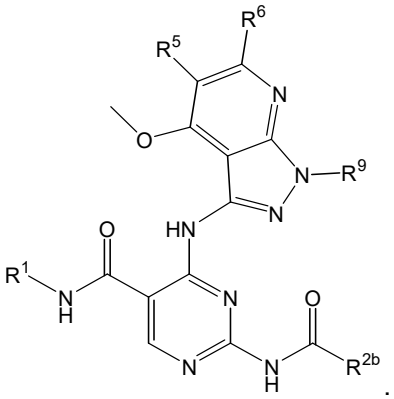


(**IV⁹**)

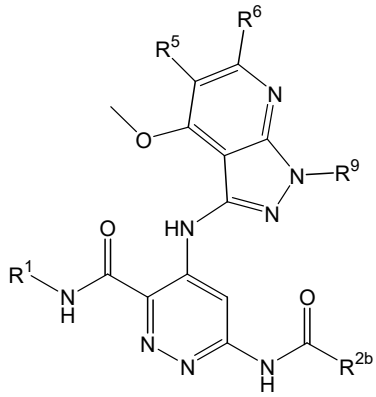
En determinadas modalidades de (**III[a]**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV^{10}**)

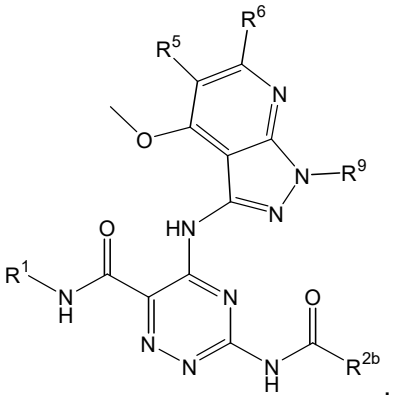


(**IV^{11}**)



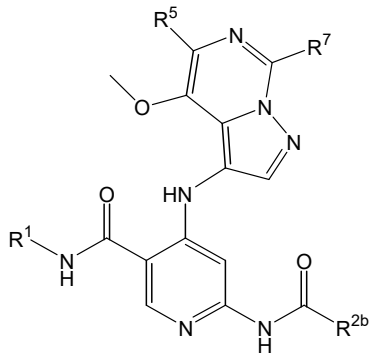
(**IV^{12}**)

y

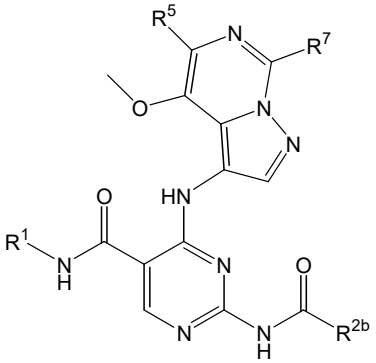


(**IV^{13}**)

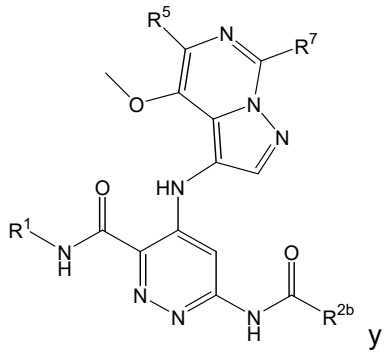
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV^{14}**)

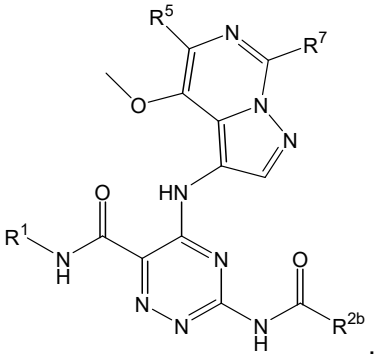


(**IV^{15}**)



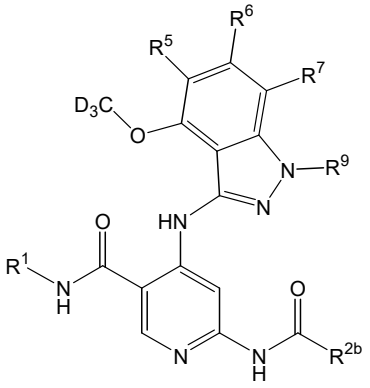
(**IV^{16}**)

y

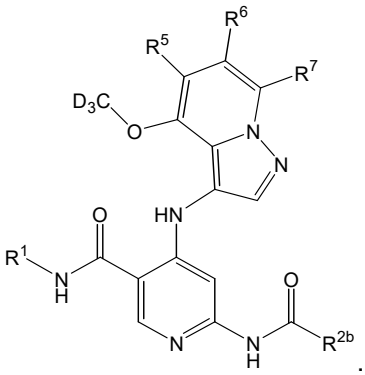


(**IV^{17}**)

En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:

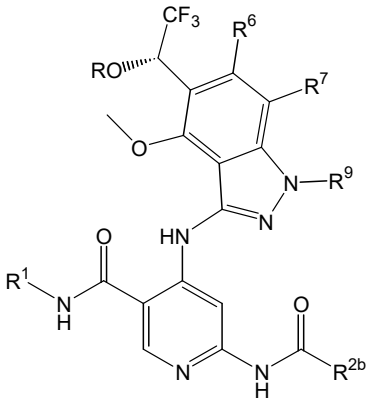


y



(**IV^{18}**) (**IV^{19}**)

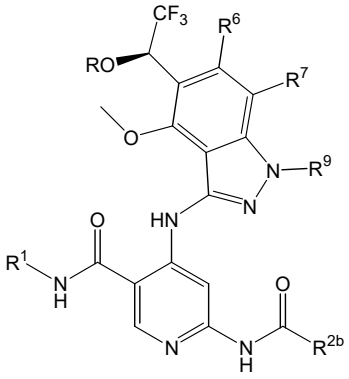
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV^{20}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

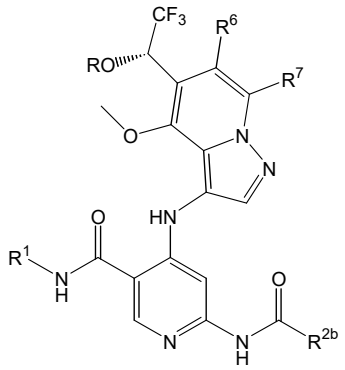
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV^{21}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

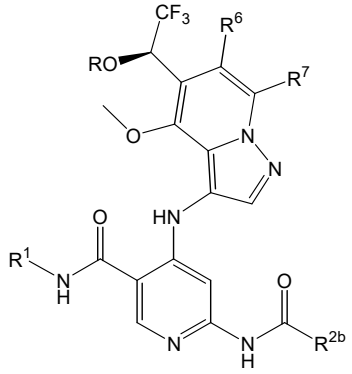
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV^{22}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

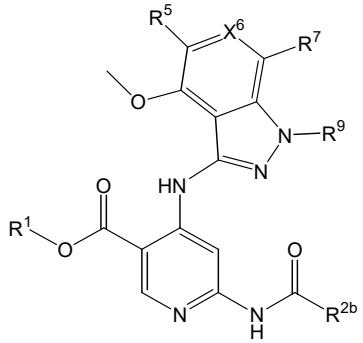
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**IV^{23}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

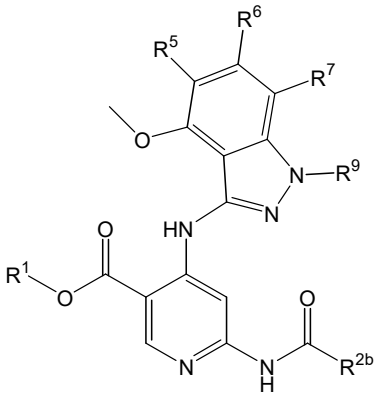
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene la fórmula estructural:



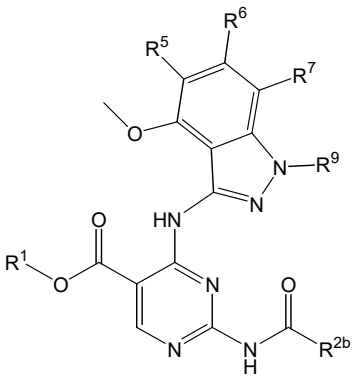
(**V^{1}**)

en donde X^6 es N o CH.

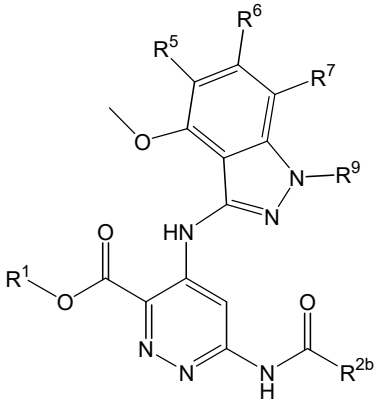
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**V²**)

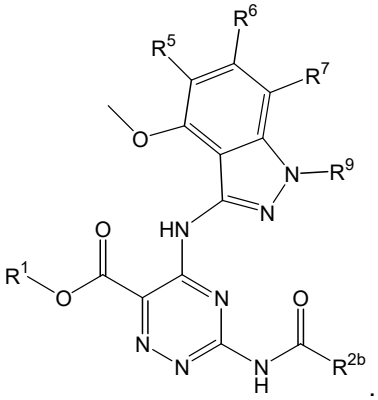


(**V³**)



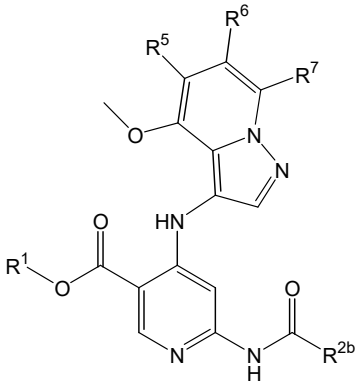
(**V⁴**)

y

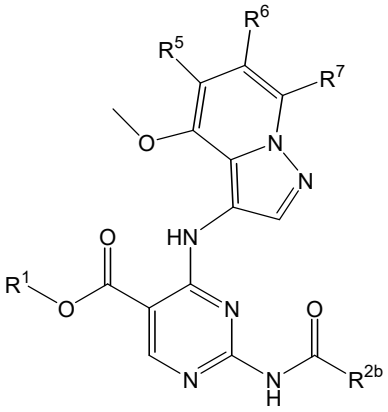


(**V⁵**).

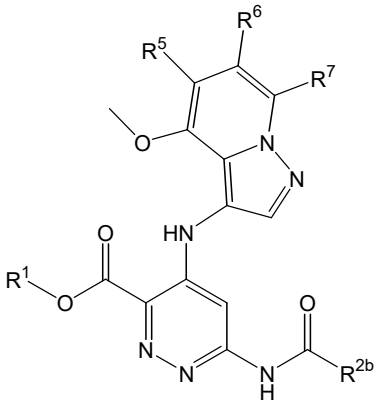
En determinadas modalidades de (**III[a]**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



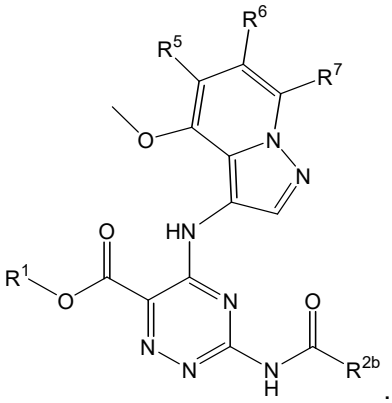
(**V⁶**)



(**V⁷**)

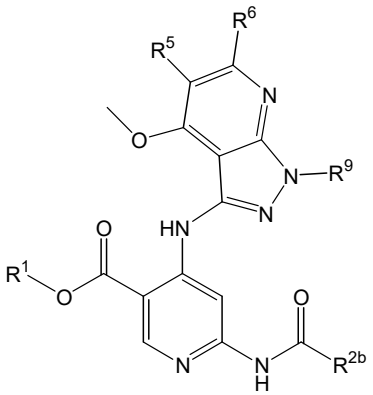


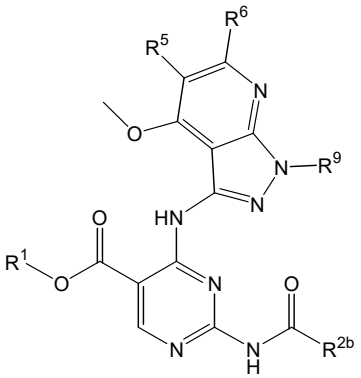
y



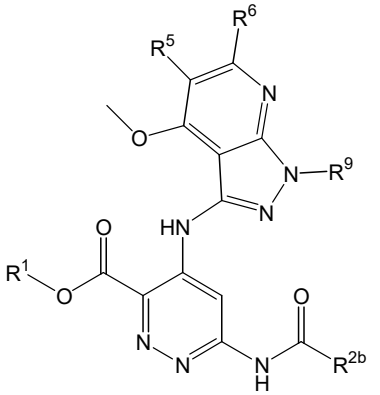
(**V⁸**) (**V⁹**)

En determinadas modalidades de (**III[a]**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:

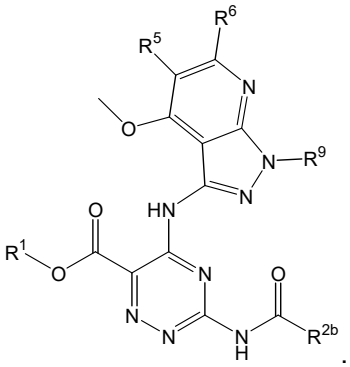




(**V¹⁰**) (**V¹¹**)

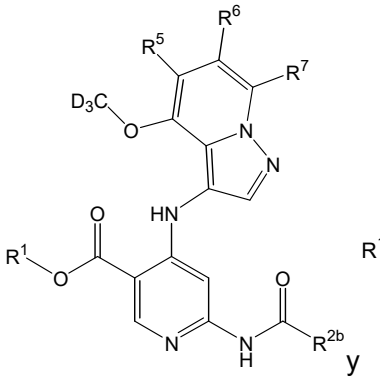


y

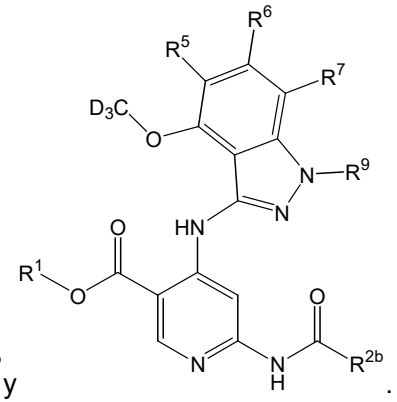


(**V¹²**) (**V¹³**)

En determinadas modalidades de (**III[a]**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



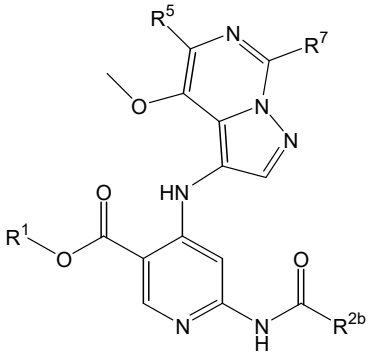
y

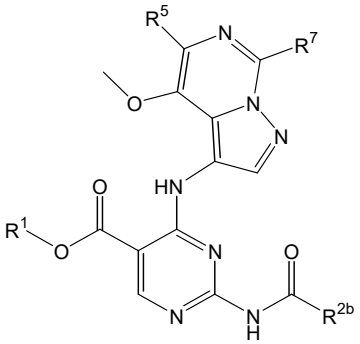


.

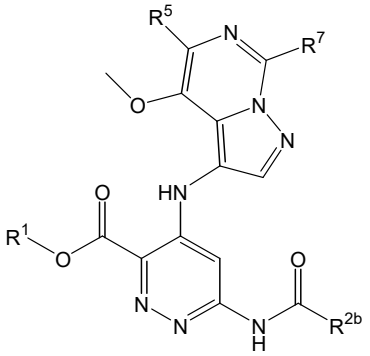
(**V^{14}**) (**V^{15}**)

En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:

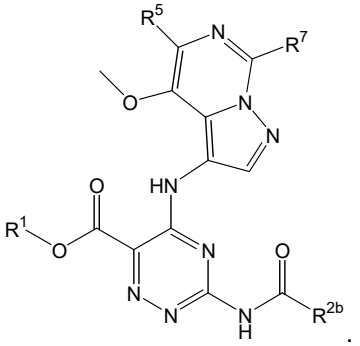




(**V^{16}**) (**V^{17}**)



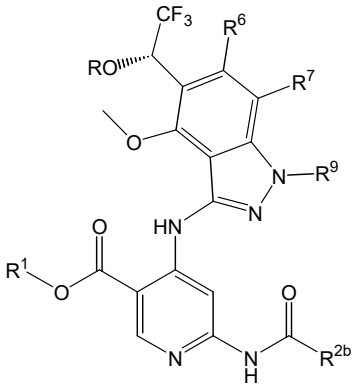
y



.

(**V^{18}**) (**V^{19}**)

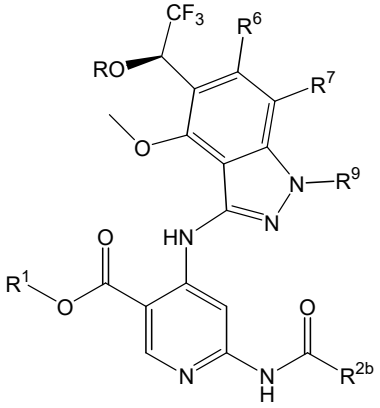
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**V^{20}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

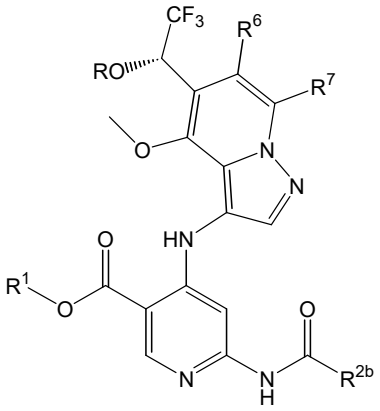
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**V^{21}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

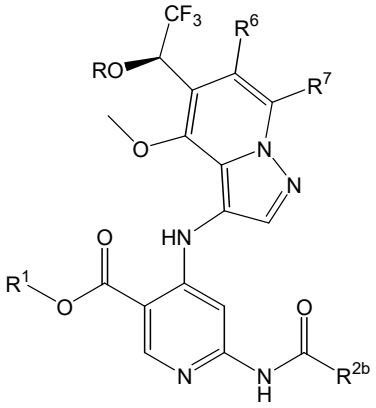
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**V^{22}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

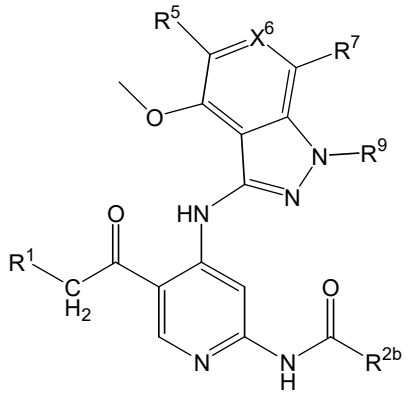
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**V^{23}**)

en donde R es H, CD_3, alquilo C_{1-3} o acilo.

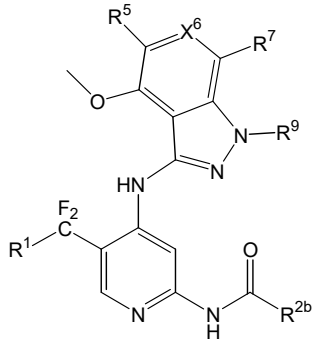
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



(**VI^1**)

en donde X^6 es N o CH.

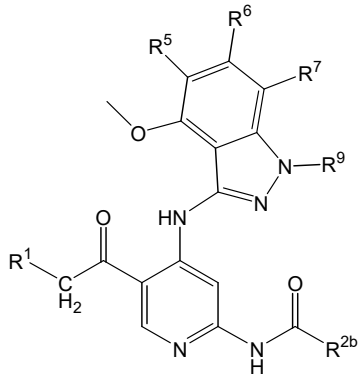
En determinadas modalidades de (**III^a**), el compuesto tiene la fórmula estructural:



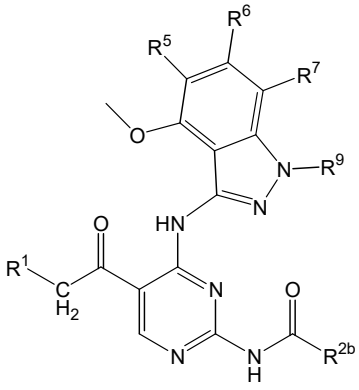
(**VI^1**)

en donde X^6 es N o CH.

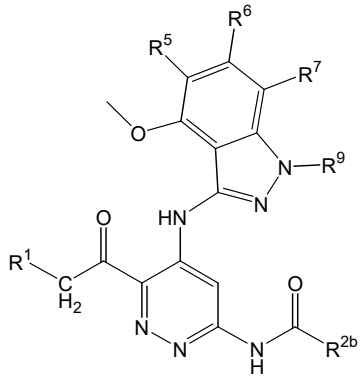
En determinadas modalidades de (**III^a**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:



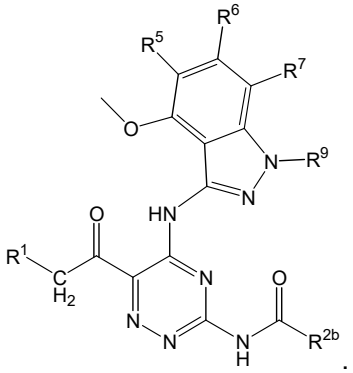
(**VI^2**)



(**VI^3**)

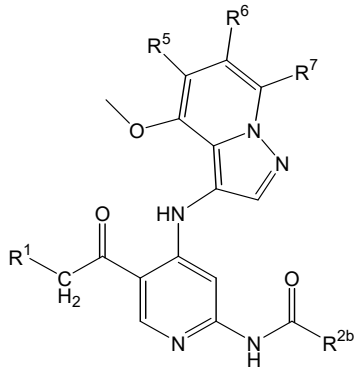


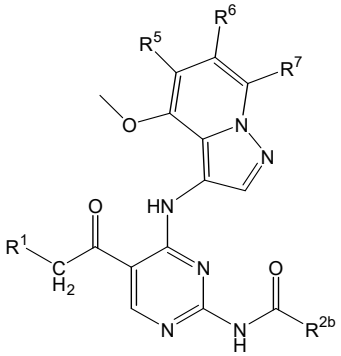
y



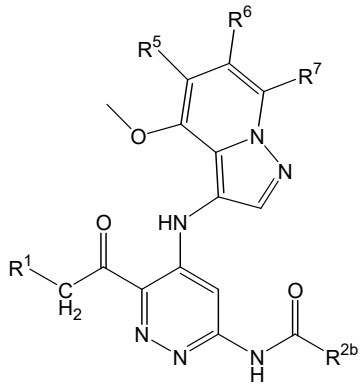
(**VI^4**) (**VI^5**)

En determinadas modalidades de (**III^a**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:

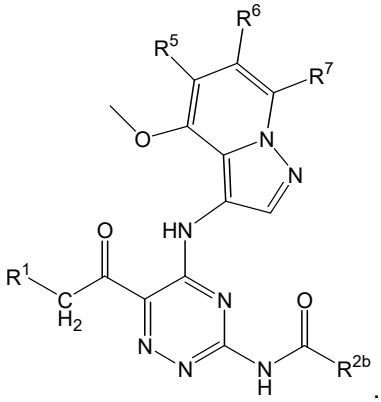




(**VI^6**) (**VI^7**)

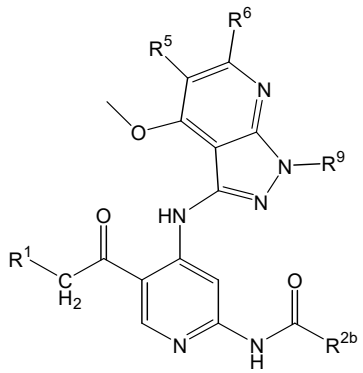


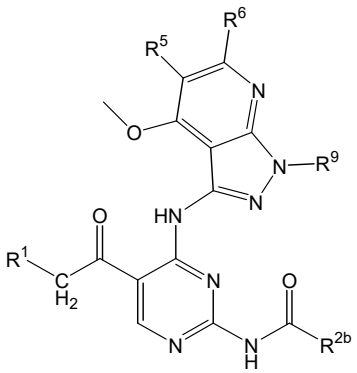
y



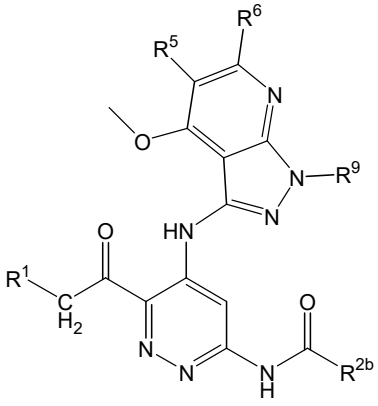
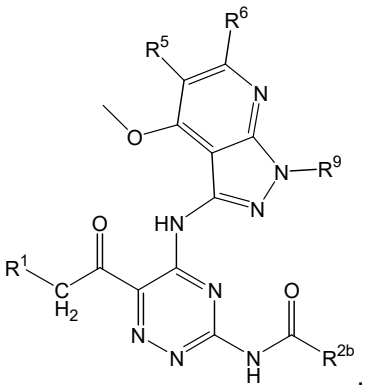
(**VI^8**) (**VI^9**)

En determinadas modalidades de (**III^a**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:





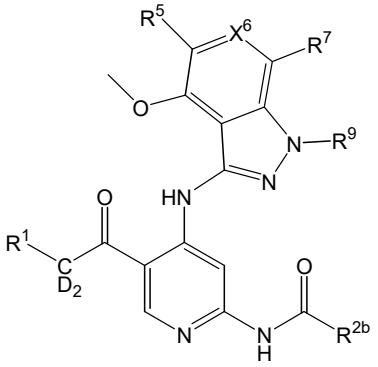
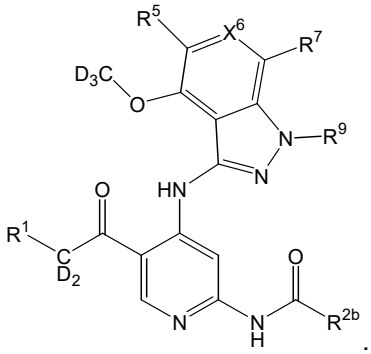
(**VI^{10}**) (**VI^{11}**)

y .

(**VI^{12}**) (**VI^{13}**)

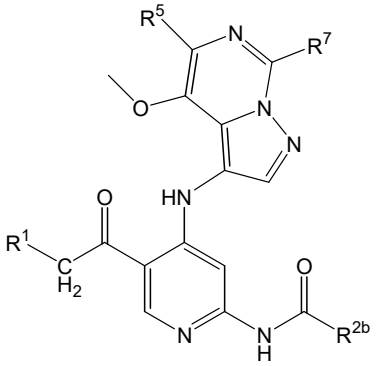
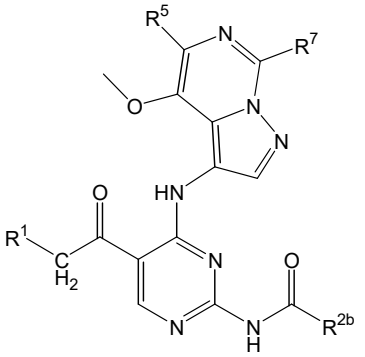
En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:

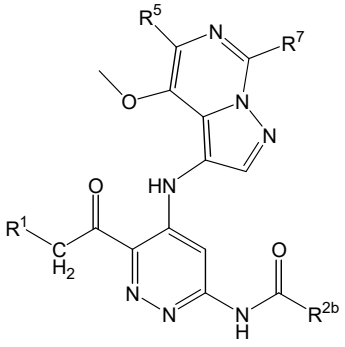
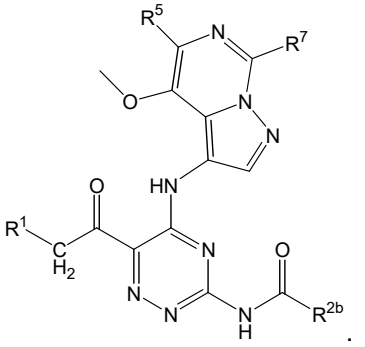
y .

(**VI^{14}**) (**VI^{15}**)

En determinadas modalidades de (**III^{a}**), el compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada de:

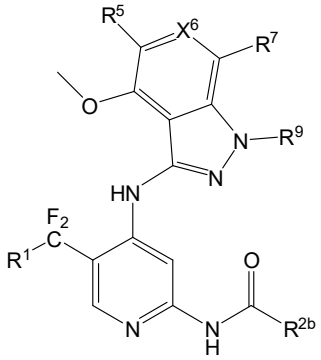
(**VI^{16}**) (**VI^{17}**)

y .

(**VI[18]**) (**VI[19]**)

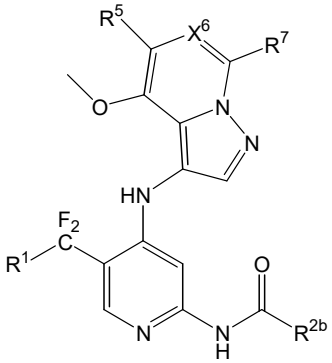
En determinadas modalidades de (**III[b]**), el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**VII[1]**)

en donde X^6 es N o CH.

En determinadas modalidades de (**III[b]**), el compuesto tiene la fórmula estructural:



(**VII[2]**)

en donde X^6 es N o CH.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), cada uno de R^6 y R^7, si está presente, es H.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), en donde R^9, si está presente, es alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_3, CF_3 o NRR'.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^9 es alquilo C_{1-3} o ciclopropilo.

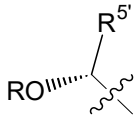
En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^9 es CH_3.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^9 es CD_3.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^{2b} es alquilo C_1-C_6, ciclopropilo o ciclobutilo, sustituido con 0-2 R^{2c}.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^{2b} es ciclopropilo.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^5 es:

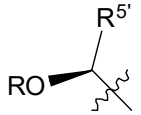


en donde

$R^{5'}$es un alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, sustituido con 0-5 F; y

R es H, alquilo C_{1-3} o acilo.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^5 es:



en donde

$R^{5'}$es un alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, sustituido con 0-5 F; y

R es H, alquilo C_{1-3} o acilo.

En determinadas modalidades, R es H.

En determinadas modalidades, R es CH_3.

En determinadas modalidades, R es CD_3.

En determinadas modalidades, $R^{5'}$es CF_3.

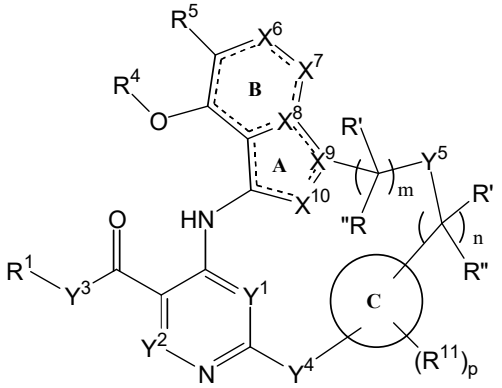
En determinadas modalidades, $R^{5'}$es CHF_2.

En determinadas modalidades, $R^{5'}$es un alquilo C_{2-3} sustituido con 2-5 F.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^1 es CH_3.

En determinadas modalidades de (**IV[1]**)-(**VII**), R^1 es CD_3.

En otro aspecto, la invención se refiere generalmente a un compuesto que tiene la fórmula estructural (**VIII**):



(**VIII**)

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico de esta,

en donde

X^6 es CR^6 o N;

X^7 es CR^7 o N;

X^8 es C o N;

X^9 es CR^9, O, S, N o NR^9;

X^{10} es CR^{10}, O, S, N o NR^{10};

Y^1 es CH, CF o N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es NR, O, CH_2, CD_2, CF_2 u O-NH;

Y^4 es NR, CH_2 o CF_2;

Y^5 es NR, CH_2, O, S, SO o SO_2;

m es 0, 1, 2 y 3;

n es 0, 1, 2 y 3;

p es 0, 1, 2 y 3;

cada uno del Anillo A y el Anillo B es independientemente un grupo arilo o heteroarilo;

El Anillo C es un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^1 es H, F, CD_3 o alquilo C_{1-3}, siempre que R^1 no sea F cuando Y^3 es N, O u O-NH;

R^4 es un alquilo C_{1-3}, sustituido con 0-5 R^{4a}, en donde R^{4a} se selecciona de D, F y Cl;

R^5 es H, CN, halo, OCH_3, C(=O)OR, NHC(=O)R, NRR', NO_2, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} o heterocíclico, en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{5a}, en donde cada R^{5a} se selecciona independientemente de OH, D, F, Cl, CN, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCD_3, OCF_3 y $OC(=O)CH_3$;

cada uno de R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-5}, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, R y R' están sustituidos con 0-2 R^{2a};

R^{2a} se selecciona de F, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, OR, NRR' y C_{1-6} alquilo; y

cada uno de R y R' independientemente H, alquilo o acilo C_1-C_6, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de O, NR, S y SO_2.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^1 es CH e Y^2 es CH.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^1 es N e Y^2 es CH.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^1 es CH e Y^2 es N.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^1 es N e Y^2 es N.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^3 es NH.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^3 es O.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^3 es CH_2.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^3 es CD_2.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^4 es NH.

En determinadas modalidades de (**VIII**), Y^4 es CH_2.

En determinadas modalidades de (**VIII**), R^1 es CH_3.

En determinadas modalidades de (**VIII**), R^1 es CD_3.

En determinadas modalidades de (**VIII**), R^4 es CH_3.

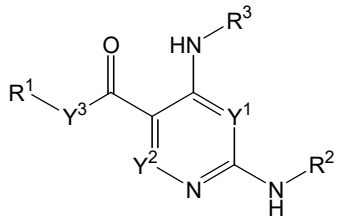
En determinadas modalidades de (**VIII**), R^4 es CD_3.

Los ejemplos no taxativos de compuestos de la invención incluyen los enumerados en **la Tabla 1** en la sección de Ejemplos de la presente.

En aun otro aspecto, la invención se refiere en general a un método para preparar un compuesto descrito en la presente, como se ejemplifica mediante los esquemas sintéticos y el procedimiento experimental descritos en la presente.

En otro aspecto, la invención se refiere generalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, eficaz para tratar o reducir una o más enfermedades o trastornos, en un mamífero, incluido un ser humano, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente a una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto que tiene la fórmula estructural de (I):



(I)

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico de esta,

en donde

Y^1 es CH, CF o N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es NR, O, CH_2, CD_2, CF_2 u O-NH;

R^1 es H, F, alquilo C_1-C_3 y CD_3, siempre que R^1 no sea F cuando Y^3 sea N, O u O-NH;

R^2 es

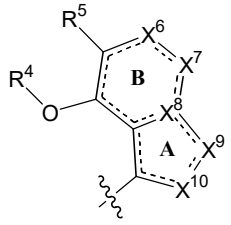
$R^{2'}$, en donde $R^{2'}$ es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-7} o heterocicloalquilo C_3-C_6, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a}, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, OR, NRR', alquilo, cicloalquilo, heterocíclico;

un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a};

$(C=O)R^{2b}$; o

$(C=O)NHR^{2b}$;

R^3 es



en donde

X^6 es CR^6 o N;

X^7 es CR^7 o N;

X^8 es C o N;

X^9 es CR^9, O, S, N o NR^9;

X^{10} es CR^{10}, O, S, N o NR^{10}; y

en donde cada uno del Anillo A y Anillo B es independientemente un grupo arilo o heteroarilo;

R^{2b} es un alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-7}, arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-2 R^{2c};

R^{2c} en cada aparición es independientemente halo, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, donde dicho alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, R y R' están sustituidos con 0-3 R^{2a}; y

R^4 es un alquilo C_{1-3}, sustituido con 0-5 R^{4a}, en donde R^{4a} se selecciona de D, F y Cl;

R^5 es H, CN, halo, OCH_3, C(=O) OCH_3, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocíclico, en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{5a}, en donde cada R^{5a} se selecciona independientemente de OH, D, F, Cl, CN, OCH_3, OCD_3, OCF_3 y $OC(=O)CH_3$;

cada uno de R^6, R^7, R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_5, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, R y R' están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

cada uno de R y R' es independientemente H o un alquilo o acilo C_1-C_6, o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de O, NR, S y SO_2,

eficaz para tratar, o reducir una o más enfermedades o trastornos, en un mamífero, incluido un ser humano, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para la administración tópica.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para administración restringida a GI.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica es útil para tratar o reducir una o más de enfermedades inflamatorias, enfermedades y cánceres mediados por el sistema inmunitario, o una enfermedad o trastorno relacionado.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno se selecciona de: enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis psoriásica, alopecia areata, eccema, espondilitis anquilosante (AS), vitiligo, dermatitis atópica, lupus eritematoso discoide (DLE), lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, esclerodermia, enfermedad de Crohn (CD), artritis reumatoide (RA), leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), linfomas de células T cutáneas (CTCL), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), diabetes tipo I, asma, fibrosis renal, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefropatía asociada al VIH, leucemia mielógena crónica (LMC), trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV), mielofibrosis (MF), cáncer de mama y

cáncer de ovario.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente a una forma de dosificación unitaria que comprende una composición farmacéutica descrita en la presente.

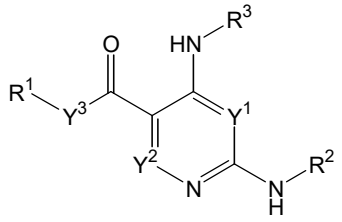
En determinadas modalidades, la forma de dosificación unitaria es un comprimido.

En determinadas modalidades, la forma de dosificación unitaria es una cápsula.

En determinadas modalidades, la forma de dosificación unitaria es una formulación tópica.

En aun otro aspecto, la invención se refiere en general a un método para tratar, reducir o prevenir una enfermedad o trastorno, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedades inflamatorias, enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, cáncer o una enfermedad o trastorno relacionado con este, en un mamífero, que incluye un ser humano.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente a un método para tratar, reducir o prevenir una enfermedad o trastorno, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula estructural de (I):



(I)

o una forma farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico de esta,

en donde

Y^1 es CH, CF o N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es NR, O, CH_2, CD_2, CF_2 u O-NH;

R^1 es H, F, alquilo C_1-C_3 y CD_3, siempre que R^1 no sea F cuando Y^3 sea N, O u O-NH;

R^2 es

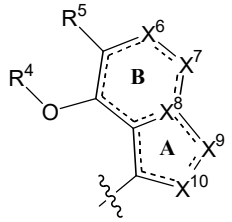
$R^{2'}$, en donde $R^{2'}$ es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-7} o heterocicloalquilo C_3-C_6, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a}, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, OR, NRR', alquilo, cicloalquilo, heterocíclico;

un grupo arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-2 R^{2a};

$(C=O)R^{2b}$; o

$(C=O)NHR^{2b}$;

R^3 es



en donde

X^6 es CR^6 o N;

X^7 es CR^7 o N;

X^8 es C o N;

X^9 es CR^9, O, S, N o NR^9;

X^{10} es CR^{10}, O, S, N o NR^{10}; y

en donde cada uno del Anillo A y Anillo B es independientemente un grupo arilo o heteroarilo;

R^{2b} es un alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-7}, arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-2 R^{2c};

R^{2c} en cada aparición es independientemente halo, CN, OR, NRR', OCF_3, CF_3, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, donde dicho alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, R y R' están sustituidos con 0-3 R^{2a}; y

R^4 es un alquilo C_{1-3}, sustituido con 0-5 R^{4a}, en donde R^{4a} se selecciona de D, F y Cl;

R^5 es H, CN, halo, OCH_3, C(=O) OCH_3, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_3-C_6 o heterocíclico, en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido con 0-3 R^{5a}, en donde cada R^{5a} se selecciona independientemente de OH, D, F, Cl, CN, OCH_3, OCD_3, OCF_3 y $OC(=O)CH_3$;

cada uno de R^6, R^7, R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CN, CD_3, CH_2CF_3, CF_3, OR, NRR', alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_5, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, R y R' están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

cada uno de R y R' es independientemente H o un alquilo o acilo C_1-C_6, o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros que comprende 0-2 heteroátomos seleccionados de O, NR, S y SO_2,

en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedades inflamatorias, enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, cáncer o una enfermedad o trastorno relacionado de los mismos, en un mamífero, incluido un ser humano.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer.

En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno se selecciona de: enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis psoriásica, alopecia areata, eccema, espondilitis anquilosante (AS), vitiligo, dermatitis atópica, lupus eritematoso discoide (DLE), lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren,

esclerodermia, enfermedad de Crohn (CD), artritis reumatoide (RA), leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), linfomas de células T cutáneas (CTCL), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), diabetes tipo I, asma, fibrosis renal, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefropatía asociada al VIH, leucemia mielógena crónica (LMC), trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV), mielofibrosis (MF), cáncer de mama y cáncer de ovario.

En determinadas modalidades, la administración es mediante administración oral.

En determinadas modalidades, la administración es mediante administración tópica.

En determinadas modalidades, la administración es mediante administración restringida a GI.

En aun otro aspecto, la invención se refiere generalmente al uso de un compuesto descrito en la presente, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

En determinadas modalidades del uso, la enfermedad o trastorno es una o más de enfermedades inflamatorias, enfermedades mediadas por el sistema inmunitario y cáncer.

En determinadas modalidades del uso, la enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria.

En determinadas modalidades del uso, la enfermedad o trastorno es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario.

En determinadas modalidades del uso, la enfermedad o trastorno es cáncer.

En determinadas modalidades del uso, el medicamento es para administración oral.

En determinadas modalidades del uso, el medicamento es para la administración tópica.

En determinadas modalidades del uso, el medicamento es para administración con restricción GI.

Como se discute en la presente, los compuestos derivados de isótopos que tienen uno o más átomos de hidrógeno (*por ejemplo*, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, *etc.*) reemplazados con átomos de deuterio se contemplan en la presente invención.

El término «enfermedad inflamatoria» hace referencia a una enfermedad o afección caracterizada por inflamación aberrante, por *ejemplo*, un mayor nivel de inflamación en comparación con un control, tal como una persona sana que no padece una enfermedad. Ejemplos de enfermedades inflamatorias que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o el método descrito en la presente incluyen enfermedades autoinmunes, lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, Encefalitis de Hashimoto, Tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, ictiosis, Oftalmopatía grave, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, Vitiligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis,

esclerodermia, y dermatitis atópica. Dichas afecciones con frecuencia están inextricablemente entrelazadas con otras enfermedades, trastornos y afecciones. Una lista no taxativa de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la inflamación que pueden, por ejemplo, ser causados por citocinas inflamatorias, incluyen artritis, insuficiencia renal, lupus, asma, psoriasis, colitis, pancreatitis, alergias, fibrosis, complicaciones quirúrgicas (*por ejemplo*, donde las citocinas inflamatorias impiden la curación), anemia y fibromialgia. Otras enfermedades y trastornos que pueden estar asociados con la inflamación crónica incluyen la enfermedad de Alzheimer, la insuficiencia cardíaca congestiva, el accidente cerebrovascular, la estenosis de la válvula aórtica, la arteriosclerosis, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la dermatitis alérgica de contacto y otros eczemas, la esclerosis sistémica, los trasplantes y la esclerosis múltiple. Algunas de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente para los cuales un compuesto de la presente descripción puede ser particularmente eficaz (debido a, por ejemplo, las limitaciones de las terapias actuales) se describen en más detalle a continuación.

El término «enfermedad autoinmunitaria» se refiere a una enfermedad o afección en la que el sistema inmunitario de un sujeto tiene una respuesta inmunitaria aberrante contra una sustancia que normalmente no provoca una respuesta inmunitaria en un sujeto sano. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en la presente incluyen acné vulgar, encefalomielitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), alopecia areata, alopecia total, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido, angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, ostomielitis multifocal recurrente crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutinina fría, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, enfermedad de Cushing, neuropatías desmielinizantes, depresión, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, síndrome de ojo seco DES (queratoconjuntivitis seca), endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nudoso, crioglobulinemia mixta esencial, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis

temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangeítis, enfermedad de injerto contra huésped (GVDH), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, gestación de herpes, hidradenitis supurativa, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), dermatomiositis juvenil (JDM), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis leñosa, enfermedad de IgA lineal, lupus, enfermedad de Lyme, crónico, Enfermedad de Meniere, poliangeítis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple (MS), miastenia gravis, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con estreptococos, degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna p, síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, Pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de los POEMS, poliarteritis nodosa, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), Tipo I, II, y III síndromes poliglandulares autoinmunes, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome post infarto de miocardio, síndrome pospericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, psoriasis en placas, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynauds, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, espermatozoides y autoinmunidad testicular, síndrome de la persona rígida, estimulador de la vasculopatía asociada a los genes del interferón (STING) con inicio durante la infancia (SAVI), endocarditis bacteriana subaguda, Síndrome de Susac, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico (SLE), Arteritis de Takayasu, arteritis temporal/Arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica, síndrome de Tolosa-Hunt, rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto), mielitis transversa, Diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobullosa, vitiligo, o granulomatosis de Wegener.

El término «enfermedad inmunomediada» se refiere a enfermedades inflamatorias crónicas perpetuadas por anticuerpos e inmunidad celular. Las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, de modo no taxativo, asma, alergias, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), artritis juvenil, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), endocrinopatías (por ejemplo, diabetes tipo 1 y enfermedad de Graves), enfermedades neurodegenerativas (por

ejemplo, esclerosis múltiple (EM)), trastorno del espectro autista, depresión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, trastorno obsesivo-compulsivo, neuritis óptica, degeneración retiniana, síndrome del ojo seco DES, síndrome de Sjogren, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis y enfermedad desmielinizante idiopática crónica (EIC)), enfermedades vasculares (por ejemplo, pérdida de audición autoinmune, vasculitis sistémica y aterosclerosis) y enfermedades de la piel (por ejemplo, dermatomiositis por acné vulgar, pénfigo, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso discoide, esclerodermia, psoriasis, psoriasis en placas, vasculítica, vitiligo y alopecias). Tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, hepatitis activa crónica, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad celíaca, pénfigo, rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto), enfermedad de injerto contra huésped (GVDH).

El término “cáncer”, tal como se usa en la presente, se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasias o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, *por ejemplo*, humanos, incluyendo cánceres hematológicos, leucemia y linfomas, T-ALL, linfoma de células B grandes, cánceres sólidos tales como carcinomas y sarcomas. Los cánceres de ejemplo incluyen cáncer de sangre, cáncer de cerebro, glioma, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza. Los cánceres ilustrativos incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero, meduloblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas. Ejemplos adicionales incluyen pene, piel – no melanoma, anal, hepatobiliar, esofagogástrico, sarcoma uterino, tumor del estroma gastrointestinal, glándula salival, sistema nervioso periférico, sarcoma de tejidos blandos, hueso, renal, neoplasias mieloproliferativas, carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, melanoma cutáneo de la piel, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma rectal, adenocarcinoma estomacal, carcinoma esofágico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células escamosas del pulmón, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer cortical suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, leiomiosarcoma metastásico, sarcoma sinovial, sarcoma pleomórfico indiferenciado, liposarcoma de células redondas o cáncer de próstata.

En determinadas modalidades del uso, la enfermedad o trastorno se selecciona de: enfermedad

inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis psoriásica, alopecia areata, eczema, espondilitis anquilosante (AS), vitiligo, dermatitis atópica, lupus eritematoso discoide (DLE), lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, esclerodermia, enfermedad de Crohn (CD), artritis reumatoide (RA), leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), linfomas de células T cutáneas (CTCL), esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), diabetes tipo I, asma, fibrosis renal, nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística, nefropatía asociada al VIH, leucemia mielógena crónica (CML), trombocitemia esencial (ET), policitemia vera (PV), mielofibrosis (MF), cáncer de mama y cáncer de ovario.

Los compuestos marcados isotópicamente también se encuentran dentro del alcance de la presente descripción. Tal como se usa en la presente, un "compuesto marcado isotópicamente" se refiere a un compuesto descrito en la presente que incluye sales farmacéuticas y profármacos de este, cada uno como se describe en la presente, en el que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente.

Al marcar isotópicamente los compuestos descritos en la presente, los compuestos pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los compuestos marcados con carbono-14 (^{14}C) y tritiados (^{3}H) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente, que incluyen sales farmacéuticas, ésteres y profármacos de estos, se pueden preparar mediante cualquier medio conocido en la técnica.

Además, la sustitución de hidrógeno normalmente abundante (^{1}H) con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, *por ejemplo*, que resultan de propiedades mejoradas de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME), creando fármacos con eficacia, seguridad y/o tolerabilidad mejoradas. También se pueden obtener beneficios del reemplazo de ^{12}C normalmente abundante con ^{13}C. (Ver, WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361, y WO 2007/016431.)

Los estereoisómeros (*por ejemplo*, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo,* enantiómeros R y S), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras de dichos isómeros se encuentran dentro del alcance de la presente descripción.

Los compuestos de la presente invención, después de su preparación, se aíslan y purifican

preferentemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 95% ("sustancialmente puro"), que luego se usa o formula como se describe en la presente. En determinadas modalidades, los compuestos de la presente invención son más del 99% puros.

En la presente también se contemplan solvatos y polimorfos de los compuestos de la invención. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada, por ejemplo, administración parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraventricular, intracorpórea, intraperitoneal, rectal u oral. Los medios de administración más adecuados para un paciente particular dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección que se esté tratando o la naturaleza de la terapia que se esté utilizando y de la naturaleza del compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos descritos en la presente o derivados de estos se mezclan con al menos un excipiente (o portador) inerte habitual tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (i) rellenos o extensores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (ii) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alineados, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (iii) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (iv) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio, (v) retardantes de la solución, como por ejemplo, parafina, (vi) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (vii) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (viii) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (ix) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. También es posible emplear composiciones sólidas similares como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno duro o blando mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares. Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y conchas, tales como recubrimientos entéricos y otros conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y

ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares. Además de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir agentes adicionales, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes o perfumantes.

Los materiales, composiciones y componentes descritos en la presente se pueden utilizar para, se pueden utilizar junto con, se pueden utilizar en la preparación para, o son productos de los métodos y composiciones descritos. Se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, *etc.* de estos materiales, si bien la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos puede no describirse explícitamente, cada una se contempla y describe específicamente en la presente. Por ejemplo, si se describe y discute un método y se discute una cantidad de modificaciones que se pueden hacer a una cantidad de moléculas que incluyen en el método, todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del método, y las modificaciones que son posibles se contemplan específicamente a menos que se indique específicamente lo contrario. Del mismo modo, cualquier subconjunto o combinación de estos también se contempla y describe específicamente. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta descripción, incluidos, entre otros, los pasos en los métodos que utilizan las composiciones descritas. Por lo tanto, si hay una variedad de pasos adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada uno de estos pasos adicionales se puede realizar con cualquier paso de método específico o combinación de pasos de método de los métodos descritos, y que cada combinación o subconjunto de combinaciones se contempla específicamente y se debe considerar descrito.

Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos de la práctica de la invención y no limitantes de ninguna manera.

Ejemplos

Abreviaturas

Metanol:	MeOH
Diclorometano:	DCM
Éter de petróleo:	PE
Acetato de etilo:	EtOAc o EA
Acetonitrilo:	ACN o MeCN
Isopropanol:	IPA
Trietilamina:	TEA
Hidróxido de sodio:	NaOH
Anhídrido de ácido propilfosfónico:	T_3P
Nitrógeno:	N_2
N,*N*-diisopropiletilamina:	DIPEA
N,*N-dimetilformamida*:	DMF
Ácido 4-metilbencenosulfónico:	pTSA o TsOH
Fosforazidato de difenilo:	DPPA

N-Yodosuccinimida:	NIS
Fluoruro de tetrabutilamonio:	TBAF
Cloruro de metanosulfonilo:	MsCl
Metilo 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato:	MDFA
Isocianuro de tosilmetilo:	TosMIC
Trifluoruro de dietilaminoazufre:	DAST
Cromatografía de capa fina:	TLC
Cromatografía líquida de alto rendimiento:	HPLC
Temperatura ambiente:	r.t.
Horas:	h
Dietilamina:	DEA

Métodos representativos de *Prep*-HPLC: El caudal y el gradiente pueden cambiar.

A continuación se proporcionan ejemplos de métodos para HPLC *preparativa*.

Método A: NH_4HCO_3: Columna: Gilson2-Xbridge C18 19*150 mm, 5 µm; fase móvil: CH_3CN en agua (0,1% NH_4HCO_3) de 20% a 60%, Velocidad de flujo: 15 mL/min.

Método B: TFA: Columna: Waters-Xbridge C18 10*190 mm, 5 µm; fase móvil: CH_3CN en agua (TFA al 0,1%) de 15% a 40%, Velocidad de flujo: 15 mL/min.

Método C: HCOOH: Columna: Waters-Xbridge C18 10*190 mm, 5 µm; fase móvil: CH_3CN en agua (ácido fórmico al 0,1%) de 15% a 40%, Velocidad de flujo: 15 mL/min.

Método D: HCOOH: Columna: Waters SunFire ® Prep C18 OBDTM (5 micras, 19*150 mm); fase móvil: CH_3CN en agua (ácido fórmico al 0,1%) de 18% a 38%, Velocidad de flujo: 20 mL/min.

Método E: NH_4HCO_3: Columna: Waters Xbridge ® Prep C18 OBD™ (5 micras, 19*150 mm); fase móvil: CH_3CN en agua (10 mM NH_4HCO_3) de 20% a 60%, Velocidad de flujo: 20 mL/min.

Método representativo de *preparación* quiral - HPLC:

Método F: Gilson 281, Daicel Chiralpak IE, 10 µm, 30*250 mm; Fase móvil: Hexano/EtOH/Dietilamina = 70/30/0,3, Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Método G: Gilson 281, Daicel Chiralpak IG, 10 µm, 30*250 mm; Fase móvil: Hexano/EtOH = 70/30, Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Método H: Gilson 281, Daicel Chiralpak IB N, 10 µm, 30*250 mm; Fase móvil: Hexano/IPA/Dietilamina = 80/20/0,3, Velocidad de flujo: 30 mL/min.

Método I: Gilson 281, Daicel Chiralpak IA, 10 µm, 30*250 mm; Fase móvil: Hexano/EtOH/Dietilamina = 30/70/0,3, Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Método J: Gilson 281, Daicel Chiralpak IB N-5, 10 µm, 30*250 mm; Fase móvil: Hexano\IPA\Dietilamina = 80\20\0,3; Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Método K: Gilson 281, Daicel Chiralpak IE, 10 µm 50*250 mm; Fase móvil: Hexano/EtOH=60/40; Velocidad de flujo: 60 mL/min.

Método L: Gilson 281, Daicel Chiralpak IC, 10 µm 30*250 mm; Fase móvil: Hex/IPA/DEA =

60/40/0,3; Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Método M: Gilson 281, Daicel Chiralpak IH, 10 µm 30*250 mm; Fase móvil: Hex/EtOH = 90/10; Velocidad de flujo: 25 mL/min

Método N: Gilson 281, Daicel Chiralpak IK, 10 µm 50*250 mm; Fase móvil: Hex/IPA = 70/30; Velocidad de flujo: 60 mL/min.

Método O: Gilson 281, Daicel Chiralpak ID, 10 µm 30*250 mm; Fase móvil: Hex/IPA/DEA = 80/20/0,2; Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Métodos representativos de HPLC analítica

Método 1: Se realizó el análisis en un Agilent 1200_series HPLC-6120MS. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de UHPLC del 5% al 95% de acetonitrilo en agua (que contiene 0,02% de NH_4OAc) de 6,5 minutos con un caudal de 1,5 ml/min. Se utilizó una columna Waters Xbridge C18 (18,5 micras, 4,6*50 mm) a una temperatura de 40 °C.

Método 2: Se realizó el análisis en un Agilent 1200_series HPLC-6120MS. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de UHPLC del 5% al 95% de acetonitrilo en agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%) de 6,5 minutos con un caudal de 1,5 ml/min. Se utilizó una columna Waters Xbridge C18 (18,5 micras, 4,6*50 mm) a una temperatura de 40 °C.

Método 3: Se realizó el análisis en un Agilent 1260_series HPLC-6120MS. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de UHPLC del 5% al 95% de acetonitrilo en agua (que contiene 0,02% de NH_4OAc) de 2,5 minutos con un caudal de 0,5 ml/min. Se utilizó una columna Diamonsil Plus C18 (18,5 micras, 4,6*30 mm) a una temperatura de 40 °C.

Método 4: El análisis se realizó en un Agilent 1260_series HPLC-6125C MS o Agilent 1290 Infinity II HPLC-6125C MS. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de HPLC del 20% al 100% de acetonitrilo en agua (que contiene 0,1% de FA) de 1,3 a 4,5 minutos con un caudal de 0,7 ml/min o 1 ml/min. Se utilizaron una columna Agilent ZORBAX SB-C18 (1,8 micras, 2,1*50 mm) o una columna Agilent Poroshell120 SB-C18 (1,9 micras, 2,1*50 mm) a una temperatura de 40 °C.

Método 5: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de hexano/EtOH/DEA (70/30/0,2) de HPLC de 20 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IE (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Método 6: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de hexano/EtOH/DEA (30/70/0,2) de HPLC de 30 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IA (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Método 7: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución del equivalente de gradiente largo de hexano/IPA/DEA (80/20/0,2) de HPLC de 30 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IB N-5 (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Método 8: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución del equivalente de hexano/EtOH (70/30) de gradiente largo de HPLC de 30 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IG (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Método 9: El análisis se realizó en una HPLC Shimadzu LC-20A. HPLC Long Gradient Equivalent

Hex\EtOH = 70\30 tiempo de ejecución de 7 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IE (5 µm, 4,6*150 mm) a una temperatura de 35 °C.

Método 10: El análisis se realizó en una HPLC Shimadzu LC-20A. HPLC Long Gradient Equivalent Hex\EtOH = 60\40 tiempo de ejecución de 15 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IG (5 µm, 4,6*150 mm) a una temperatura de 30 °C.

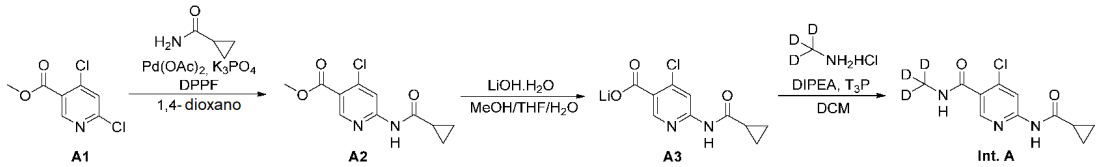
Método 11: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución del equivalente de hexano/EtOH (90/10) de gradiente largo de HPLC de 30 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IH (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Método 12: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución de HPLC Long Gradient Equivalent Hex/IPA/DEA (50/50/0,2) de 25 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK ID (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Método 13: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20AT. Tiempo de ejecución del equivalente de hexano/IPA (70/30) de gradiente largo de HPLC de 30 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IK (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 35 °C.

Método 14: El análisis se realizó en una HPLC SHIMADZU 20A. Tiempo de ejecución de Hex/IPA (98/2) equivalente de gradiente largo de HPLC de 25 minutos con un caudal de 1 mL/min. Se utilizó CHIRALPAK IB N (5 µm, 4,6*250 mm) a una temperatura de 30 °C.

Intermedio A



Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido) nicotinato (A2)

Una mezcla de **A1** (2,0 g, 9,71 mmol), ciclopropanocarboxamida (826 mg, 9,71 mmol), $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,49 mmol), dppf (538 mg, 0,97 mmol), K_3PO_4 (4,12 g, 19,42 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL*3), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener el compuesto **A2** (1,8 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,33 min, m/z $(M+H)^+$ = 255,0.

Etapa 2. Litio 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (A3)

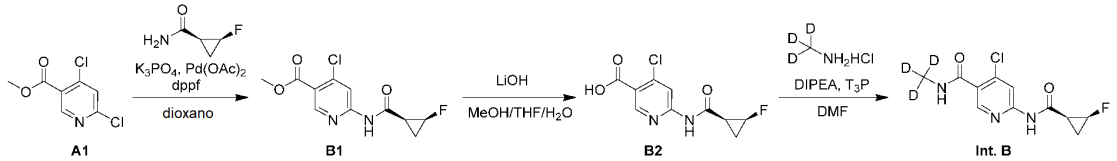
A una solución de **A2** (500 mg, 1,96 mmol) en un codisolvente de MeOH (2 mL), THF (2 mL) y agua (1 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (165 mg, 3,93 mmol). Luego, la mezcla se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto **A3** (480 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,81 min, m/z $(M+H)^+$ = 241,1.

Etapa 3. 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (Int. A)

A una solución de **A3** (480 mg, 1,95 mmol) en DCM (15 mL) se agregó secuencialmente clorhidrato de metan- d_3-amina (275 mg, 3,89 mmol), DIPEA (1,51 g, 11,68 mmol) y T_3P (1,86 g, 2,92 mmol,

50% en EtOAc) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar **Int. A** (300 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,25 min, m/z $(M+H)^+$ = 257,1.

Intermedio B



Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)nicotinato (B1)

Una mezcla de **A1** (1,0 g, 4,85 mmol), (1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida (751 mg, 7,28 mmol), K_3PO_4 (2,04 g, 9,67 mmol), dppf (269 mg, 0,49 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,49 mmol) en dioxano (8 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. Después de enfriarse a r.t., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar **B1** (220 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 273,6.

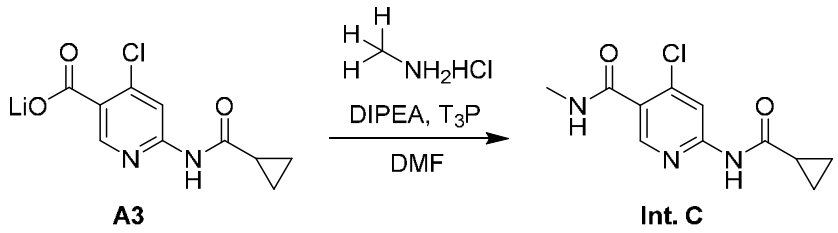
Etapa 2. Ácido 4-cloro-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)nicotínico (B2)

A una solución de **B1** (900 mg, 3,30 mmol) en MeOH/THF/H_2O (15 mL, v/v/v = 2/2/1) se agregó LiOH.2H $_2$O (990 mg, 16,50 mmol) y se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se acidificó con HCl 1 *N* a pH = 2. El sólido formado se filtró y la torta de filtro se secó para proporcionar **B2** (700 mg, 82% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 258,9.

Etapa 3. 4-cloro-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (Int. B)

Una mezcla de **B2** (700 mg, 2,71 mmol), DIPEA (2,10 g, 16,24 mmol, 2,83 mL), T_3P (1,72 g, 5,41 mmol, 3,45 mL, 50% en peso en DMF) y clorhidrato de metan-d $_3$-amina (379 mg, 5,41 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 30 °C durante 48 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con DCM (10*3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **Int. B** (500 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,04-4,86 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 275,0.

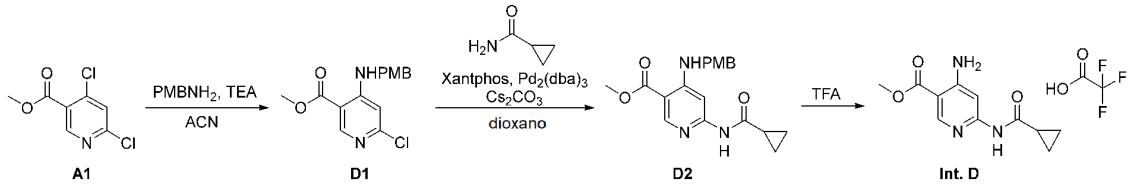
Intermedio C



Etapa 1. 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-metilnicotinamida (Int. C)

Una mezcla de **A3** (338 mg, 1,37 mmol), DIPEA (1,06 g, 8,23 mmol), clorhidrato de metilamina (184 mg, 2,75 mmol) y T_3P (1,75 g, 2,74 mmol, 50% en peso en DMF) en DMF (2 mL) se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica separada se lavó con agua (5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **Int. C** (120 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 2,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 0,85-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 254,2.

Intermedio D



Etapa 1. Metilo 6-cloro-4-((4-metoxibenzil)amino)nicotinato (D1)

A una solución de **A1** (5 g, 24,27 mmol) en ACN (8 mL) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (3,33 g, 24,27 mmol, 3,2 mL) y TEA (4,91 g, 48,54 mmol, 6,8 mL). Luego, la mezcla se agitó a r.t. durante 24 h. Se diluyó la mezcla con H_2O (100 mL), se extrajo con EA (50 mL*3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 20/1 a 5/1) para obtener el compuesto **D1** (6,5 g, 87% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 307,1.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxibenzil)amino) nicotinato (D2)

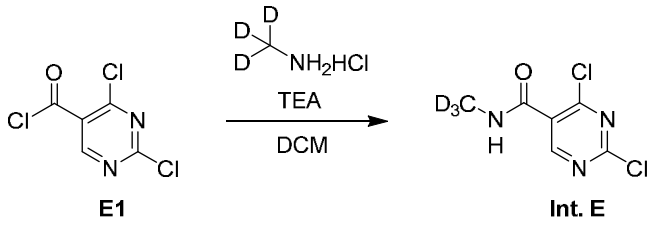
Una mezcla de **D1** (2 g, 6,52 mmol), ciclopropanocarboxamida (1,11 g, 13,04 mmol), XantPhos (754 mg, 1,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (597 mg, 0,65 mmol), Cs_2CO_3 (5,31 g, 16,30 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EA (60 mL*3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto **D2** (2,3 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 356,2.

Etapa 3. Metilo 4-amino-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato 2,2,2-trifluoroacetato (Int. D)

Una solución de **D2** (2,1 g, 5,91 mmol) en TFA (10 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Luego, la mezcla se concentró y se diluyó con EA (10 mL), se filtró y se lavó con EA (5 mL*2). Luego, el sólido se secó para obtener el compuesto **Int. D** (1,8 g, 87% de rendimiento, sal de TFA) como un sólido

blancuzco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 236,2.

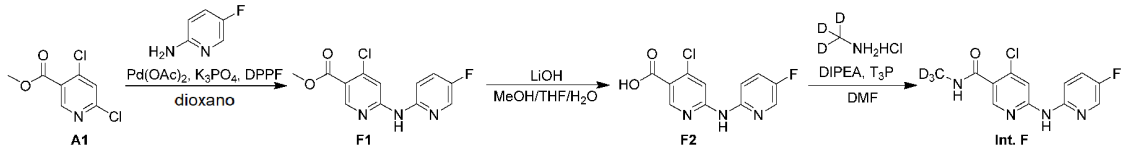
Intermedio E



Etapa 1. 2,4-Dicloro-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (Int. E)

A una mezcla de clorhidrato de metan- d_3-amina (1,40 g, 19,86 mmol) en DCM (200 mL) se agregó **E1** (3,5 g, 16,55 mmol) lentamente seguido de TEA (1,68 g, 16,55 mmol, 2,31 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura, la reacción se inactivó con agua (30 mL). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar **Int. E** (1,38 g, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,80 min, m/z $(M+H)^+$ = 208,9.

Intermedio F



Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)nicotinato (F1)

Una mezcla de **A1** (2,0 g, 9,71 mmol), 5-fluoropiridin-2-amina (1,31 g, 11,65 mmol), K_3PO_4 (4,12 g, 19,42 mmol), DPPF (807 mg, 1,46 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (327 mg, 1,46 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 7/1) para proporcionar **F1** (2,0 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 282,4.

Etapa 2. Ácido 4-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)nicotínico (F2)

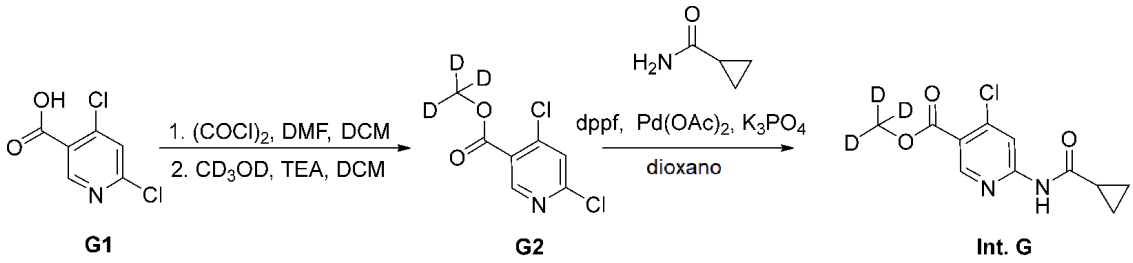
A una solución de **F1** (2,0 g, 7,10 mmol) en MeOH/THF/H_2O (20 mL, v/v/v = 2/2/1) se agregó $LiOH.H_2O$ (1,49 g, 35,50 mmol). Después de agitar a r.t. durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se acidificó con HCl 1 N a pH = 2. El sólido formado se recogió mediante filtración y la torta de filtro se secó para proporcionar el compuesto **F2** (1,8 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 268,2.

Etapa 3. 4-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (Int. F)

Una mezcla de **F2** (400 mg, 1,50 mmol), clorhidrato de metan- d_3-amina (529 mg, 7,50 mmol) y DIPEA (1,16 g, 9,00 mmol) en T_3P (2 mL, 50% en peso en DMF) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y el sólido formado se

recogió por filtración. La torta de filtro se suspendió con MeOH (5 mL) durante 30 min. El sólido se filtró y se secó para proporcionar **Int. F** (380 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,10 min, m/z $(M+H)^+$ = 284,1.

Intermedio G



G1 **G2** **Int. G**

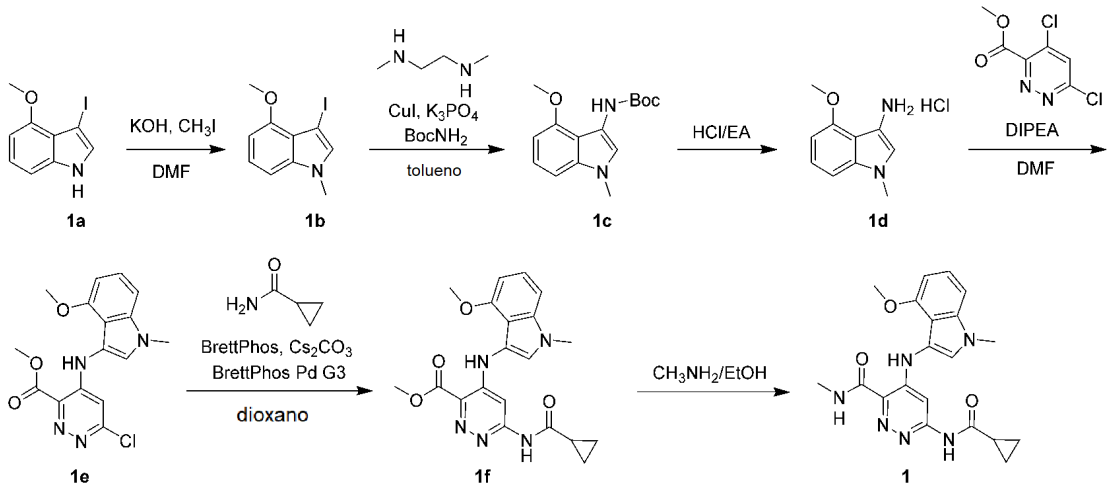
Etapa 1. Metil-*d*$_3$ 4,6-dicloronicotinato (G2)

A una solución de **G1** (2,00 g, 11 mmol) en DCM (20 mL) se agregó $(COCl)_2$ (3,96 g, 31 mmol) y DMF (0,08 g, 1 mmol, 0,08 mL) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h y se concentró para proporcionar un residuo. A la solución de DCM (20 mL) del residuo se agregó CD_3OD (0,38 g, 0,011 mol, 0,43 mL) y TEA (2,10 g, 0,021 mol, 2,9 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 ºC durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL), luego se extrajo con DCM (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc en PE es 2-20%) para proporcionar **G2** (1,5 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco . LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,25 min, m/z $[M+H]^+$ = 208,9.

Etapa 2. Metil-*d*$_3$ 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido) nicotinato (Int. G)

A una solución de **G2** (1,5 g, 7 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó ciclopropanocarboxamida (0,61 g, 7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,16 g, 0,7 mmol), dppf (1,20 g, 1,4 mmol) y K_3PO_4 (3,06 g, 14 mmol) en atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla a 75 ºC durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL), luego se extrajo con EA (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (PE/EA = 5/1) para dar **Int. G** (0,80 g, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,92 min, m/z $[M+H]^+$ = 257,7.

Ejemplo 1



Etapa 1. 3-yodo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol (1b)

A una solución de **1a** (2,78 g, 10,18 mmol) en DMF (15 mL) se agregó KOH (2,28 g, 40,72 mmol) y CH_3I (4,34 g, 30,54 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y el sólido formado se filtró. El sólido se secó para proporcionar el compuesto **1b** (2,8 g, 96% de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,55 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Etapa 2. *terc*-butilo (4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)carbamato (1c)

Una mezcla de **1b** (500 mg, 1,74 mmol), K_3PO_4 (738 mg, 3,48 mmol), $BocNH_2$ (612 mg, 5,22 mmol), CuI (100 mg, 0,52 mmol) y *N*,*N*-dimetiletano-1,2-diamina (46 mg, 0,52 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 4/1) para proporcionar el compuesto **1c** (240 mg, 50% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 3. 4-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-amina hidroclorida (1d)

A una solución de **1c** (300 mg, 1,09 mmol) en EtOAc (2 mL) se agregó HCl/EA (2 mL, 6 M) a r.t. La mezcla se agitó a r.t. durante la noche. El sólido formado se filtró y la torta de filtrado se secó para proporcionar el compuesto **1d** (158 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (brs, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Etapa 4. Metilo 6-cloro-4-((4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)amino)piridazina-3-carboxilato (1e)

Una mezcla de **1d** (90 mg, 0,42 mmol), 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato de metilo (88 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (273 mg, 2,12 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 80 °C durante 10 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 4/1) para proporcionar el compuesto **1e** (80 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 347,1.

Etapa 5. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-

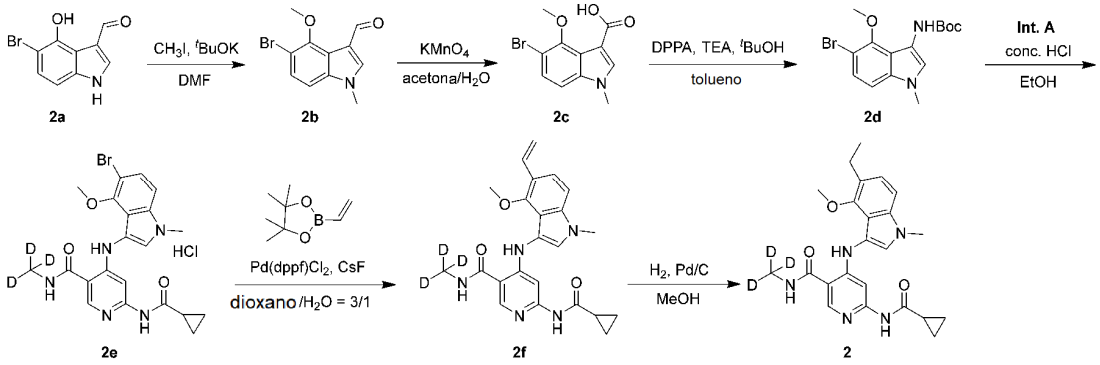
il)amino)piridazina-3-carboxilato (1f)

Una mezcla de **1e** (98 mg, 0,28 mmol), ciclopropanocarboxamida (48 mg, 0,57 mmol), Cs_2CO_3 (276 mg, 0,85 mmol), BrettPhos (26 mg, 0,028 mmol) y BrettPhos Pd G3 (15 mg, 28 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1 mL) se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto **1f** (65 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,49 min, m/z $(M+H)^+$ = 396,2.

Etapa 6. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)amino)-*N*-metilpiridazina-3-carboxamida (1)

Una mezcla de **1f** (50 mg, 0,13 mmol) en metilamina (1,5 mL, solución de alcohol al 30%) se agitó a 80 °C durante 48 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar el compuesto **1** (4 mg, 8% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,02-8,99 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 0,83-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,43 min, m/z $(M+H)^+$ = 395,2.

Ejemplo 2



Etapa 1. 5-Bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehide (2b)

Una mezcla de **2a** (1,5 g, 6,3 mmol) y ^{t}BuOK (1,7 g, 15,6 mmol) en DMF (15 mL) se agitó durante 10 min a 0 °C. Luego se agregó yodometano (3,5 g, 24,9 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/DCM = 1/1) para proporcionar **2b** (1,6 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 2. Ácido 5-Bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (2c)

Una mezcla de **2b** (1,2 g, 4,5 mmol) y $KMnO_4$ (1,4 g, 8,9 mmol) en acetona/H_2O (80 mL, v/v = 1/1) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró y el solvente orgánico se eliminó

a presión reducida. Se basificó la capa acuosa con 1 M de NaOH a pH >10 y se lavó con EtOAc (20 mL). La capa acuosa separada se acidificó con HCl 2 M a pH = 5 y se extrajo con DCM/MeOH (40 mL*3, v/v = 10/1). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se concentró para proporcionar el **2c** bruto (0,60 g, 50% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,11 min, m/z (^{79}Br, M+H)$^+$ = 284,0.

Etapa 3. *terc*-butilo (5-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il) carbamato (2d)

Una mezcla de **2c** (417 mg, 1,5 mmol), DPPA (444 mg, 1,6 mmol), Et_3N (444 mg, 4,40 mmol) en tolueno (4 mL) se agitó a 110 °C durante 1 h. Luego se agregó ^{t}BuOH (217 mg, 2,9 mmol) a la mezcla. Después de agitar a 110 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 20/1) para proporcionar **2d** (60 mg, 12% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,47 min, m/z (^{79}Br, M+H)$^+$ = 355,2.

Etapa 4. 4-((5-Bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il) amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3) nicotinamida hidroclorida (2e)

Una mezcla de **2d** (55 mg, 0,15 mmol), **Int. A** (40 mg, 0,14 mmol), *se agitó conc. cat.* HCl en EtOH (1 mL) a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar **2e** (46 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,30 min, m/z (^{79}Br, M+H)$^+$ = 475,3.

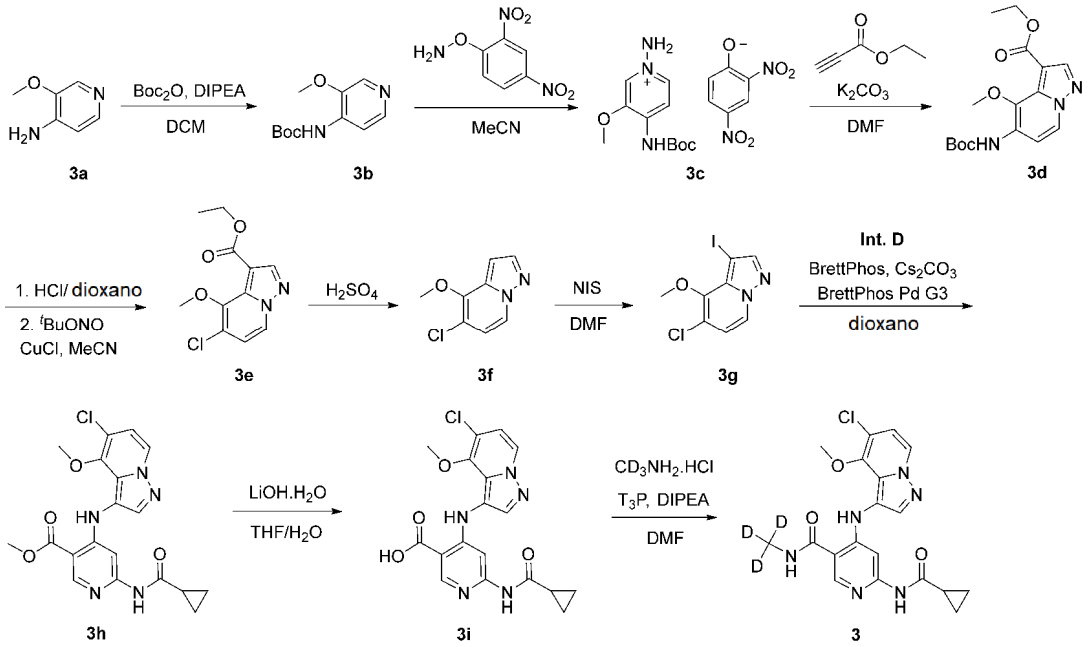
Etapa 5. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-vinil-1*H*-indol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (2f)

Una mezcla de **2e** (56 mg, 0,11 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (19 mg, 0,13 mmol), CsF (48 mg, 0,315 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (8 mg, 0,01 mmol) en dioxano/H_2O (1,2 mL, v/v=3/1) se agitó a 150 °C durante 5 h en microondas en N_2. Después de enfriarse a r.t., la mezcla se filtró y el residuo se concentró para proporcionar el **2f** bruto (40 mg, 90% de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,26 min, m/z (M+H)$^+$ = 423,4.

Etapa 6. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-etil-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (2)

Una mezcla de **2f** (40 mg, 0,095 mmol) y Pd/C (4 mg, 0,036 mmol, humedecido con aproximadamente 50% de agua) en MeOH se agitó a ta en H_2 (0,1 MPa) durante 5 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **2** (11,4 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,44-8,46 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,63 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,73-0,69 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,58 min, m/z (M+H)$^+$ = 425,2.

Ejemplo 3



Etapa 1. *terc*-butilo (3-metoxipiridin-4-il)carbamato (3b)

Una solución de **3a** (800 mg, 6,44 mmol), Boc_2O (1,83 g, 8,38 mmol, 1,9 mL) y DIPEA (1,67 g, 12,89 mmol, 2,24 mL) en DCM (15 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-50%) para proporcionar el compuesto **3b** (1,45 g, rendimiento proporcionado) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Method 4) t_R = 1,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 225,1.

Etapa 2. 1-Amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxipiridin-1-ium 2,4-dinitrofenolato (3c)

Una mezcla de **3b** (1,45 g, 6,47 mmol) y *O*-(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina (1,42 g, 7,11 mmol) en MeCN (50 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se formó una solución amarilla. La reacción se concentró para proporcionar **3c** (2,73 g, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,66 min, m/z M^+ = 240,1.

Etapa 3. Etilo 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (3d)

Una mezcla de propiolato de etilo (685 mg, 6,98 mmol, 0,71 mL), **3c** (1,29 g, 5,37 mmol) y K_2CO_3 (1,48 g, 10,74 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **3d** (428 mg, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 336,1.

Etapa 4. Etilo 5-cloro-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (3e)

A una mezcla de **3d** (330 mg, 0,98 mmol) en DCM (2 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 2 mL) a 20

°C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 5-amino-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato *de* etilo (231 mg, sal de HCl, en bruto) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 236,1.

A una mezcla de 5-amino-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (231 mg, sal de HCl, bruto) en MeCN (5 mL), se agregó nitrito de *terc*-butilo (152 mg, 1,47 mmol, 0,18 mL) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Luego se agregó CuCl (145,8 mg, 1,47 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **3e** (100 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,44 min, m/z $(M+H)^+$ = 255,2.

Etapa 5. 5-cloro-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina (3f)

Calentar una solución bien agitada de **3e** (100 mg, 0,39 mmol) en 2 mL de H_2SO_4 al 50% a 110 °C durante 3 h. Se formó una solución amarilla. Enfriar la solución a temperatura ambiente. Neutralizar la solución con ac. NaOH (1,0 M). Agregar 40 mL de agua a la solución anterior. Extraer la solución mediante EtOAc (30 mL*3). Combinar la capa orgánica. Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrar la capa orgánica a través de una almohadilla de Celite. Evaporar la capa orgánica al vacío para proporcionar **3f** (33 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,46 min, m/z $(M+H)^+$ = 183,1.

Etapa 6. 5-cloro-3-yodo-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina (3g)

Una mezcla de **3f** (31 mg, 0,17 mmol) y NIS (38,2 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una suspensión amarilla. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **3g** (50 mg, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 308,9.

Etapa 7. Metilo 4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (3h)

Una mezcla de **3g** (50 mg, 0,16 mmol), **Int. D** (68 mg, 0,19 mmol, sal de TFA), BrettPhos (17,4 mg, 0,032 mmol), Cs_2CO_3 (132 mg, 0,41 mmol) y BrettPhos Pd G3 (14,7 mg, 0,016 mmol) en dioxano (1 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante 24 h. Se formó una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (PE/EA = 1/2) para proporcionar **3h** (60 mg, 89% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,78-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,42 min, m/z $(M+H)^+$ = 416,2.

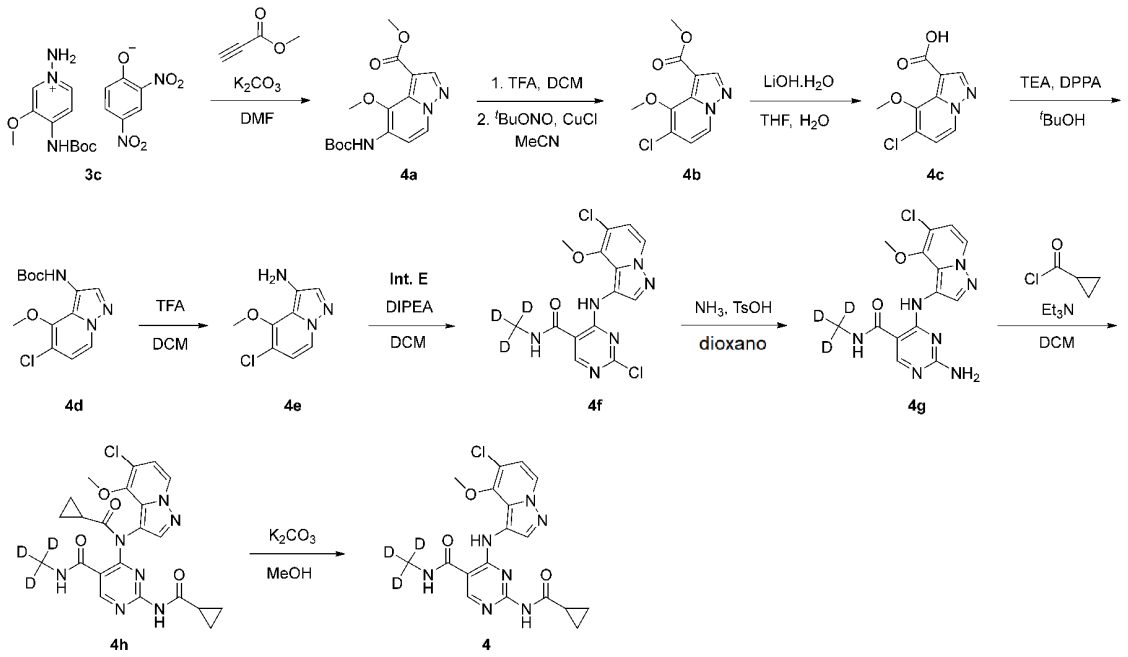
Etapa 8. Ácido 4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotínico (3i)

Una mezcla de **3h** (60 mg, 0,144 mmol) y $LiOH.H_2O$ (18 mg, 0,433 mmol) en codisolvente de THF (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a 40 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para proporcionar **3i** (58 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 402,2.

Step 9 4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (3)

Una mezcla de $CD_3NH_2.HCl$ (30,5 mg, 0,433 mmol), **3i** (58 mg, en bruto), DIPEA (93,3 mg, 0,721 mmol, 0,13 mL) y T_3P (275,6 mg, 0,433 mmol, 50% de pureza en EtOAc) en DMF (2 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **3** (3,6 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51-8,43 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,76-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,97 min, m/z $(M+H)^+$ = 418,2.

Ejemplo 4



Etapa 1. Metilo 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*] piridina-3-carboxilato (4a)

Una mezcla de propiolato de metilo (749 mg, 8,91 mmol, 7,93 mL), **3c** (1,89 g, 4,45 mmol) y K_2CO_3 (1,23 g, 8,91 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2), salmuera (50 mL*2), se secó sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **4a** (350 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (brs, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 322,1.

Etapa 2. Metilo 5-cloro-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (4b)

A una mezcla de **4a** (1,25 g, 3,89 mmol) en DCM (5 mL), se agregó TFA (2 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 5-amino-4-metoxi-pirazolo[1,5- a]piridin-3-carboxilato *de* metilo (800 mg, sal de TFA, en bruto) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,46 min, m/z $(M+H)^+$ = 222,1.

A una mezcla de 5-amino-4-metoxi-pirazolo[1,5- a]piridin-3-carboxilato de metilo (800 mg, sal de TFA, en bruto) en MeCN (10 mL), se le agregó nitrito de *terc*-butilo (559 mg, 5,42 mmol, 0,65 mL) a 0 °C, y se agitó durante 10 min. Luego, se agregó CuCl (716 mg, 7,23 mmol) a la mezcla anterior, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **4b** (600 mg, 69% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,31 min, m/z $(M+H)^+$ = 241,2.

Etapa 3. Ácido 5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxílico (4c)

Una mezcla de **4b** (300 mg, 1,25 mmol) y $LiOH.H_2O$ (157 mg, 3,74 mmol) en codisolvente de THF (6 mL) y agua (2 mL) se agitó a 70 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se ajustó la capa acuosa a pH = 3 con ac. HCl (2 M) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica se concentró y se secó al vacío para proporcionar **4c** (180 mg, 64% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,79 min, m/z $(M+H)^+$ = 227,0.

Etapa 4. *terc*-butilo (5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbamato (4d)

Una mezcla de **4c** (180 mg, 0,79 mmol), *N*,*N* -dietiletanamina (161 mg, 1,59 mmol, 0,22 mL) y DPPA (284 mg, 1,03 mmol, 0,22 mL) en *t*BuOH (3 mL) se agitó a 110 °C durante 6 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL*3), salmuera (100 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 5-30%) para proporcionar **4d** (100 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,31 min, m/z $(M+H)^+$ = 298,1.

Etapa 5. 5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (4e)

A una mezcla de **4d** (100 mg, 0,34 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. Se inactivó la mezcla de *reacción* con sat. Ac. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*3), salmuera (60 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se

filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-60%) para proporcionar **4e** (40 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,65 min, m/z $(M+H)^+$ = 198,1.

Etapa 6. 2-cloro-4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (4f)

A una mezcla de **4e** (40 mg, 0,20 mmol) e **Int. E** (42 mg, 0,20 mmol) en DCM (5 mL), se agregó DIPEA (52 mg, 0,40 mmol, 0,07 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*3), salmuera (60 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **4f** (74 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 370,1.

Etapa 7. 2-Amino-4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (4g)

Una mezcla de **4f** (20 mg, 0,054 mmol) y TsOH (19 mg, 0,11 mmol) en solución de NH_3/dioxano (3 mL, 0,4 M) se agitó a 80 °C durante 72 h. Se formó una suspensión blanca. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (40 mL) y se extrajo con DCM (40 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (40 mL*3), salmuera (40 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **4g** (12 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 351,2.

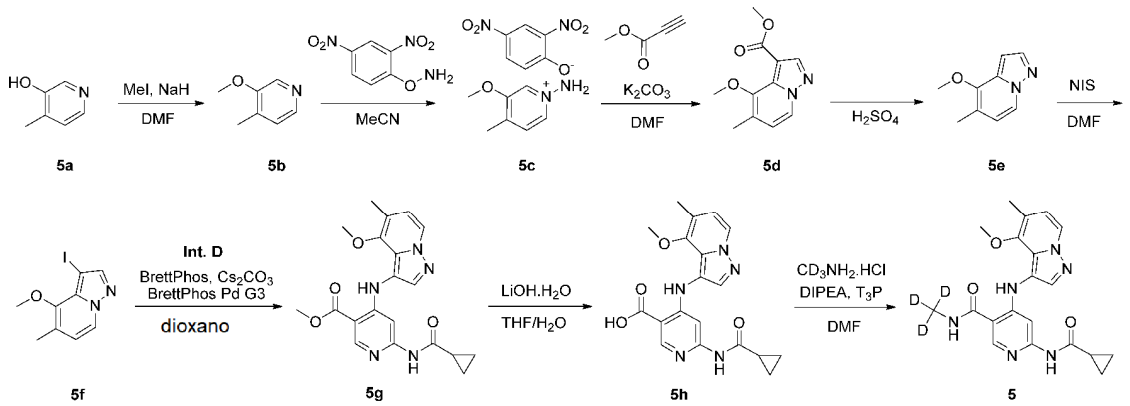
Etapa 8. 4-(*N*-(5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)ciclopropano carboxamido)-2-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (4h)

Una mezcla de **4g** (12 mg, 0,034 mmol), cloruro de ciclopropano carbonilo (11 mg, 0,103 mmol) y DIPEA (17 mg, 0,171 mmol, 0,024 mL) en DCM (2 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para proporcionar **4h** (16 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 487,3.

Etapa 9. 4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-2-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (4)

Una mezcla de **4 h** (16 mg, en bruto) y K_2CO_3 (9 mg, 0,066 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D), se liofilizó adicionalmente para proporcionar **4** (2,3 mg, 16,7% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 419,2.

Ejemplo 5



Etapa 1. 3-Metoxi-4-metilpiridina (5b)

A una mezcla de **5a** (2,50 g, 22,91 mmol) en DMF (20 mL), se agregó NaH (1,37 g, 34,36 mmol, 60% en aceite mineral) y CH_3I (3,58 g, 25,20 mmol, 1,57 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **5b** (230 mg, 8% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,56 min, m/z $(M+H)^+$ = 124,0.

Etapa 2. 1-Amino-3-metoxi-4-metilpiridin-1-ium 2,4-dinitrofenolato (5c)

Una mezcla de **5b** (230 mg, 1,87 mmol) y *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (409 mg, 2,05 mmol) en MeCN (3 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se formó una solución amarilla. La reacción se concentró para proporcionar **5c** (260 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,16 min, m/z M^+ = 140,1.

Etapa 3. Metilo 4-metoxi-5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (5d)

Una mezcla de propiolato de metilo (236 mg, 2,80 mmol, 0,25 mL), **5c** (260 mg, 1,87 mmol) y K_2CO_3 (516 mg, 3,74 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **5d** (140 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,60 min, m/z $(M+H)^+$ = 221,0.

Etapa 4. 4-Metoxi-5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina (5e)

Una solución bien agitada de **5d** (140 mg, 0,636 mmol) en 2 mL de H_2SO_4 al 50% se calentó a 110 °C durante 3 h. Se formó una solución amarilla. Enfriar la solución a temperatura ambiente. Neutralizar la solución con *ac.* NaOH (1,0 M) utilizando papel de tornasol como indicador. Agregar

40 mL de agua a la solución anterior. Extraer la solución mediante EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó para proporcionar **5e** (50 mg, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,29 min, m/z $(M+H)^+$ = 163,1.

Etapa 5. 3-yodo-4-metoxi-5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridina (5f)

Una mezcla de **5e** (50 mg, 0,308 mmol) y NIS (73 mg, 0,324 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 20 °C durante 24 h. Se formó una suspensión amarilla. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **5f** (70 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, Método 4) t_R = 2,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 289,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (5g)

Una mezcla de **5f** (70 mg, 0,243 mmol), **Int. D** (102 mg, 0,29 mmol, sal de TFA), BrettPhos (26 mg, 0,049 mmol), Cs_2CO_3 (198 mg, 0,607 mmol) y BrettPhos Pd G3 (22 mg, 0,024 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante 72 h. Se formó una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **5g** (60 mg, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 396,3.

Etapa 7. Ácido 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotínico (5h)

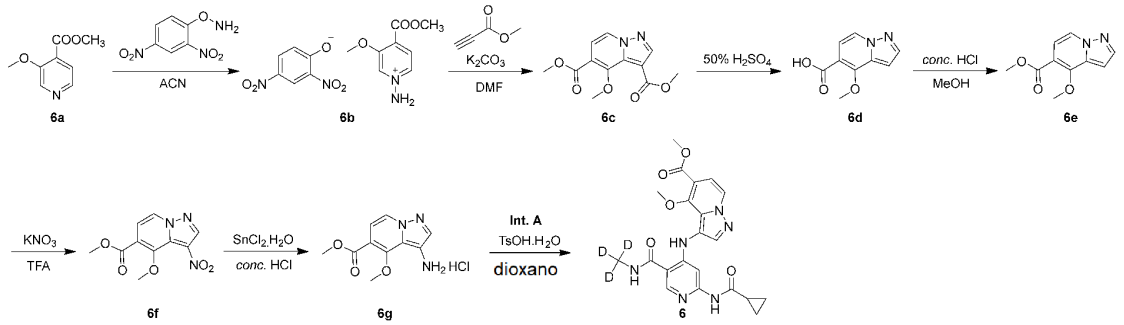
Una mezcla de **5g** (60 mg, 0,152 mmol) y $LiOH.H_2O$ (19 mg, 0,455 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a 40 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para proporcionar **5h** (58 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 382,2.

Etapa 8. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (5)

Una mezcla de $CD_3NH_2.HCl$ (32 mg, 0,456 mmol), **5h** (58 mg, en bruto), DIPEA (118 mg, 0,912 mmol, 0,158 mL) y T_3P (290 mg, 0,456 mmol, 50% de pureza en EtOAc) en DMF (2 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **5** (5,2 mg, 9% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48

(s, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,74-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 398,3.

Ejemplo 6



Etapa 1. 1-Amino-3-metoxi-4-(metoxicarbonil)piridin-1-ium 2,4-dinitrofenolato (6b)

Una mezcla de **6a** (6,8 g, 40,68 mmol) y *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (9,72 g, 48,82 mmol) en ACN (60 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró para proporcionar **6b** (14,9 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,46 min, m/z M^+ = 183,0.

Etapa 2. Dimetilo 4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3,5-dicarboxilato (6c)

Una mezcla de **6b** (14,9 g, 40,68 mmol), prop-2-inoato de metilo (3,53 g, 42,03 mmol) y K_2CO_3 (10,56 g, 76,43 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL*2) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **6c** (6,62 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,10 min, m/z $(M+H)^+$ = 265,2.

Etapa 3. Ácido 4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carboxílico (6d)

Una mezcla de **6c** (7 g, 26,49 mmol) en ac. H_2SO_4 (130 mL, 50% en peso en agua) se agitó a 85 °C durante 4 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se diluyó con agua (200 mL), se *neutralizó* con ac. NaOH (1 N) a pH = 3. Se extrajo la mezcla con EtOAc (200 mL*3). La capa orgánica del compuesto se lavó con salmuera (100 mL) y se concentró para proporcionar **6d** (4,4 g, 86% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 193,1.

Etapa 4. Metilo 4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carboxilato (6e)

A una solución de **6d** (4,4 g, 22,90 mmol) en MeOH (250 mL) se agregó *conc.* HCl (3,75 mL, 46 mmol). Después de agitar durante 18 h a 80 °C, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con DCM (20 mL). La solución se *lavó* con sat. $NaHCO_3$ (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 4/1) para proporcionar **6e** (2,76 g, 58% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,14 min, m/z $(M+H)^+$ =

207,1.

Etapa 5. Metilo 4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carboxilato (6f)

A una solución de **6e** (500 mg, 2,42 mmol) en TFA (5 mL) se agregó KNO_3 (245 mg, 2,42 mmol) a r.t. y la mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó bombeando a través de N_2. La mezcla se *basificó* con sat. Na_2CO_3 a pH > 8 y se extrajo con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 3/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró con EtOAc (3 mL). El residuo formado se filtró y se secó para proporcionar **6f** (300 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,06 min, m/z $(M+H)^+$ = 252,2.

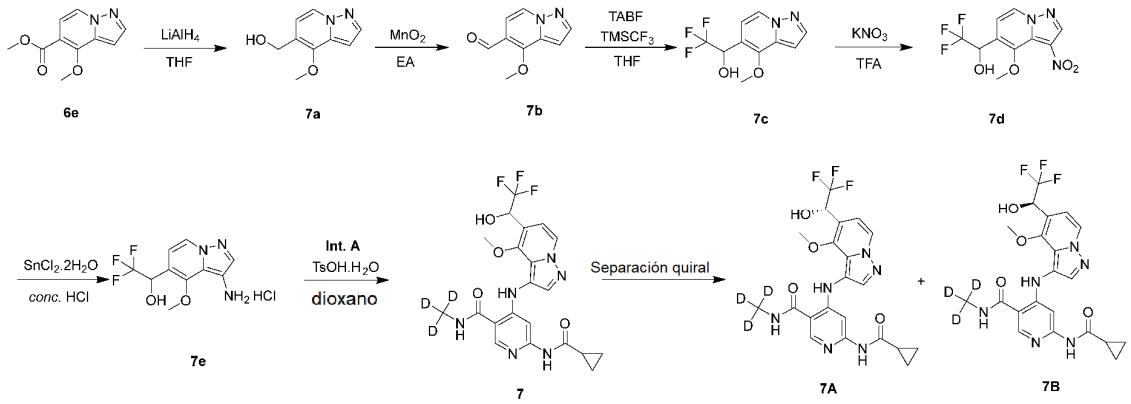
Etapa 6. Metilo 3-amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carboxilato hidroclorida (6g)

A una solución de **6f** (200 mg, 0,79 mmol) en conc. HCl (4 mL) se agregó $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (359 mg, 1,59 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 h. El residuo formado se filtró y se secó para proporcionar **6g** (150 mg, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,53 min, m/z $(M+H)^+$ = 222,0.

Etapa 7. Metilo 3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-((metil-*d*$_3$)carbamoil)piridin-4-il)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carboxilato (6)

A una solución de **6g** (150 mg, 0,58 mmol) e **Int. A** (149 mg, 0,58 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó $TsOH.H_2O$ (22 mg, 0,12 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **6** (110 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 0,80-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 442,1.

Ejemplo 7



Etapa 1. (4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metanol (7a)

A una solución de **6e** (1,3 g, 6,30 mmol) en THF (15 mL) se agregó $LiAlH_4$ (455 mg, 11,98 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con una solución acuosa de sal de seignette (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró

y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar **7a** (1,07 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 179,0.

Etapa 2. 4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbaldehide (7b)

A una solución de **7a** (1,0 g, 5,62 mmol) en EtOAc (10 mL) se agregó MnO_2 (2,92 g, 33,68 mmol) a r.t. Después de agitar durante 4 h a 80 °C, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **7b** (800 mg, 81% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 177,3.

Etapa 3. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (7c)

A una solución de **7b** (620 mg, 3,52 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (1,10 g, 7,74 mmol) en THF (10 mL) se agregó TBAF (0,2 mL, 0,2 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a 25 °C durante 16 h. Luego se agregó una solución de HCl 1 M y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 8 con ac. NaOH (1 M). Se extrajo la mezcla con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 3/1) para proporcionar **7c** (834 mg, 96% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97-6,88 (m, 3H), 5,48-5,45 (m, 1H), 4,03 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,09 min, m/z $(M+H)^+$ = 247,2.

Etapa 4. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (7d)

Una mezcla de **7c** (210 mg, 0,85 mmol) y KNO_3 (95 mg, 0,94 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 30 °C durante 2 h. El disolvente se retiró con bombeo a través de N_2. El residuo se disolvió en EtOAc (5 mL) y se *basificó* con sat. Solución de Na_2CO_3 (10 mL) a pH = 9. Se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar **7d** (150 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 292,1.

Etapa 5. 1-(3-Amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol hidroclorida (7e)

A una mezcla de **7d** (200 mg, 0,69 mmol) en conc. HCl (4 mL) se agregó $SnCl_2{\cdot}2H_2O$ (620 mg, 2,75 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 10 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtrado se secó al vacío para proporcionar **7e** (150 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,85 min, m/z $(M+H)^+$ = 262,0.

Etapa 6. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (7)

Una mezcla de **7e** (193 mg, 0,59 mmol), **Int. A** (151 mg, 0,59 mmol) y $TsOH.H_2O$ (45 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(DCM/MeOH = 9/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **7** (250 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 1H), 0,76-0,67 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 3,15 min, m/z $(M+H)^+$ = 482,0.

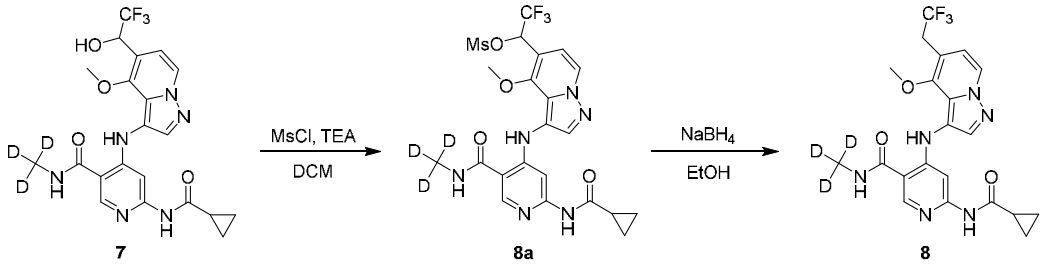
Etapa 7. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (7A) y (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (7B)

El compuesto **7** (520 mg, 1,08 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método F) para obtener **7A** (204,2 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **7B** (206,1 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

7A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 0,74-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 482,1. HPLC (Método 5) t_R = 10,03 min.

7B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 0,74-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,40 min, m/z $(M+H)^+$ = 482,1. HPLC (Método 5) t_R = 12,27 min.

Ejemplo 8



7 8a 8

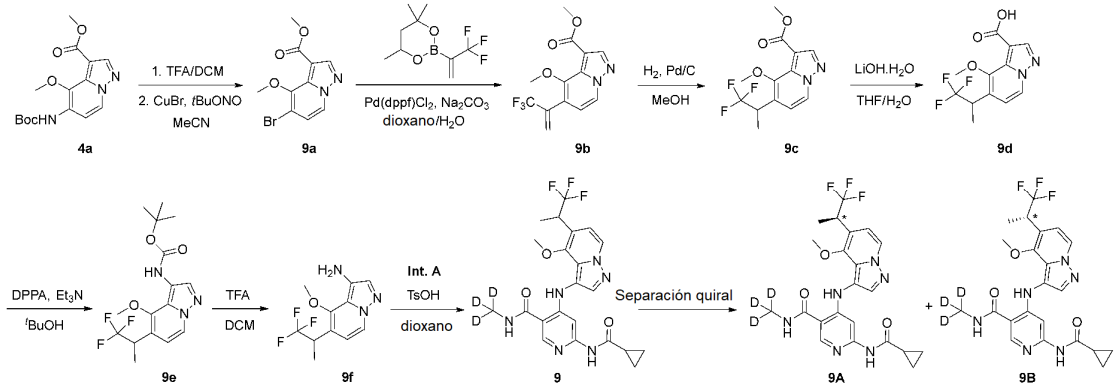
Etapa 1. 1-(3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-((metil-d_3)carbamoil)piridin-4-il)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetilo metanosulfonato (8a)

A una solución de **7** (80 mg, 0,17 mmol) y TEA (100 mg, 1,00 mmol, 0,14 mL) en DCM (1 mL) se agregó MsCl (29 mg, 0,50 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 14 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua helada (3 mL), se extrajo con DCM (5 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **8a** (90 mg, en bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 560,2.

Etapa 2. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (8)

A una solución de **8a** (90 mg, 0,16 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (9 mg, 0,24 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 15 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (3 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **8** (3,5 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 0,75-0,72 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 466,1.

Ejemplo 9



Etapa 1. Metilo 5-bromo-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (9a)

A una mezcla de **4a** (2,20 g, 6,85 mmol) en DCM (10 mL), se agregó TFA (10 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 5-amino-4-metoxi-pirazolo[1,5- a]piridin-3-carboxilato de metilo (1,51 g, sal de TFA, en bruto) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,38 min, m/z $(M+H)^+$ = 222,1.

A una mezcla de 5-amino-4-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (1,51 mg, sal de TFA, bruto) en MeCN (10 mL), se le agregó nitrito de *terc*-butilo (1,06 g, 10,24 mmol, 1,22 mL) a 0 °C, y se agitó durante 10 min. Luego se agregó CuBr (1,96 g, 13,65 mmol) a la mezcla anterior, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **9a** (300 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,53 min, m/z (^{79}Br, $M+H)^+$ = 285,0.

Etapa 2. Metilo 4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (9b)

Una mezcla de **9a** (80 mg, 0,281 mmol), 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (86 mg, 0,365 mmol), Na_2CO_3 (89 mg, 0,842 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (46 mg, 0,056 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante 1 h. Se formó una suspensión

amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 0-20%) para proporcionar **9b** (84 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 301,1.

Etapa 3. Metilo 4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (9c)

A una solución de **9b** (84 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 mL), se agregó Pd/C (8 mg, 10% enpeso, 10% Pd (base seca), humedecido con 55% H_2O). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 40 °C en una atmósfera de H_2 durante 24 h. Se formó una suspensión negra. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar **9c** (80 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 303,2.

Etapa 4. Ácido 4-Metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxílico (9d)

Una mezcla de **9c** (80 mg, 0,26 mmol) y $LiOH.H_2O$ (89 mg, 2,12 mmol) en codisolvente de THF (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a 70 °C durante 24 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL) y se descartó la capa orgánica. Se ajustó la capa acuosa a pH = 3 con ac. HCl (2 M), luego se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica se concentró y se secó al vacío para proporcionar **9d** (76 mg, 99% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,35 min, m/z $(M+H)^+$ = 289,1.

Etapa 5. *terc*-butilo (4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbamato (9e)

Una mezcla de **9d** (80 mg, 0,28 mmol), *N*,*N* -dietiletanamina (56 mg, 0,56 mmol, 0,08 mL) y DPPA (99 mg, 0,36 mmol, 0,08 mL) en *t*BuOH (1 mL) se agitó a 110 °C durante 6 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 5-30%) para proporcionar **9e** (20 mg, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 360,2.

Etapa 6. 4-Metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (9f)

A una mezcla de **9e** (20 mg, 0,056 mmol) en DCM (3 mL), se agregó TFA (1 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se *inactivó* con sat. ac. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*3), salmuera (60 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-60%) para proporcionar **9f** (12 mg, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 260,2.

Etapa 7. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (9)

Una mezcla de **9f** (10 mg, 0,039 mmol), **Int. A** (10 mg, 0,039 mmol) y TsOH (7 mg, 0,041 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **9** (3,7 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,74-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,3.

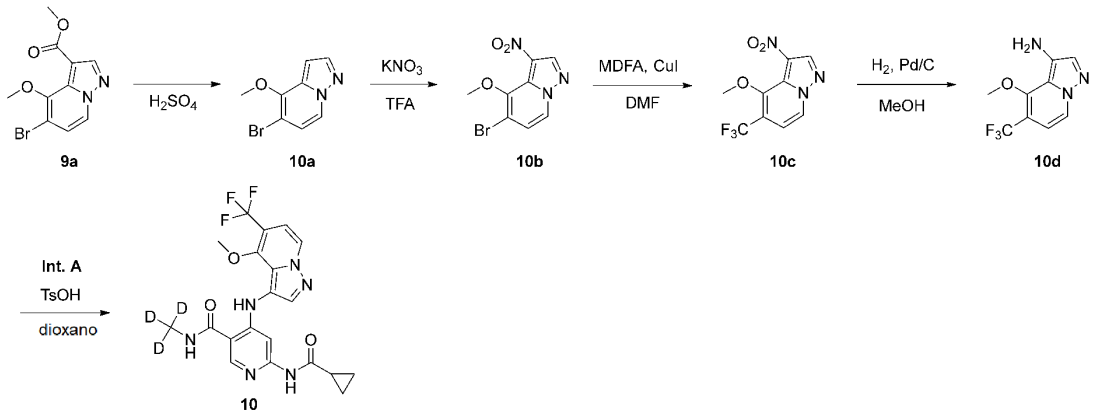
Etapa 8. (*R) -6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (9A) y (*S**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (9B)**

El compuesto **9** (24 mg, 0,05 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método I) para obtener **9A** (9,5 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **9B** (9,1 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

9A: LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,2. HPLC (Método 6) t_R = 6,42 min.

9B: LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,3. HPLC (Método 6) t_R = 11,56 min.

Ejemplo 10



Etapa 1. 5-Bromo-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina (10a)

Calentar una solución bien agitada de **9a** (285 mg, 1,00 mmol) en 5 mL de H_2SO_4 al 50% a 110 °C durante 3 h. Se formó una solución amarilla. Enfriar la solución a temperatura ambiente. Neutralizar la solución con *ac.* NaOH (1,0 M) utilizando papel de tornasol como indicador. Agregar 40 mL de agua a la solución anterior. Extraer la solución mediante EtOAc (30 mL*3). Combinar la capa orgánica. Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrar la capa orgánica a través de una almohadilla de celite. Evaporar el disolvente al vacío para proporcionar **10a** (220 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, J = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,54 min, m/z (^{79}Br, $M+H)^+$ = 227,0.

Etapa 2. 5-Bromo-4-metoxi-3-nitro-pirazolo[1,5-*a*]piridina (10b)

Una mezcla de **10a** (100 mg, 0,44 mmol) y KNO_3 (40 mg, 0,40 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 30 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (30 mL), se *inactivó* con ac. $NaHCO_3$ (50 mL), se separó y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 5-30%) para proporcionar **10b** (100 mg, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,53 min, m/z (^{79}Br, M+H)$^+$ = 272,0.

Etapa 3. 4-Metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (10c)

Una mezcla de **10b** (80 mg, 0,29 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol) y MDFA (85 mg, 0,44 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 5-30%) para proporcionar **10c** (60 mg, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,75 min, m/z (M+H)$^+$ = 262,1.

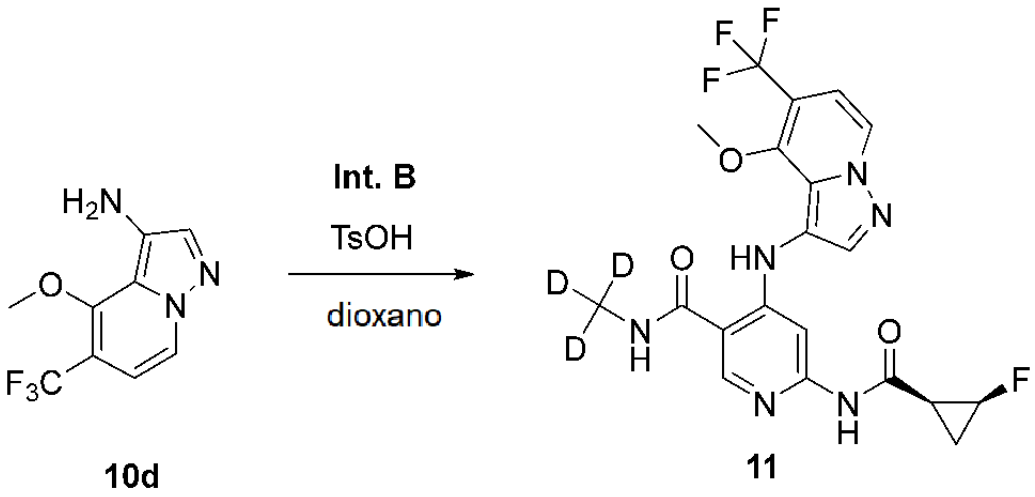
Etapa 4. 4-Metoxi-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (10d)

A una solución de **10c** (60 mg, 0,23 mmol) en MeOH (5 mL), se agregó Pd/C (6 mg, 10% enpeso, 10% Pd (base seca), humedecido con 55% H_2O). El equipo se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 40 °C en una atmósfera de H_2 durante 24 h. Se formó una suspensión negra. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar **10d** (27 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,92 min, m/z (M+H)$^+$ = 232,1.

Etapa 5. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (10)

Una mezcla de **10d** (27 mg, 0,12 mmol), **Int. A** (29 mg, 0,12 mmol) y TsOH (24 mg, 0,14 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM es 0-10%) y se trituró adicionalmente con MeCN para proporcionar **10** (9,7 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,76-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,15 min, m/z (M+H)$^+$ = 452,3.

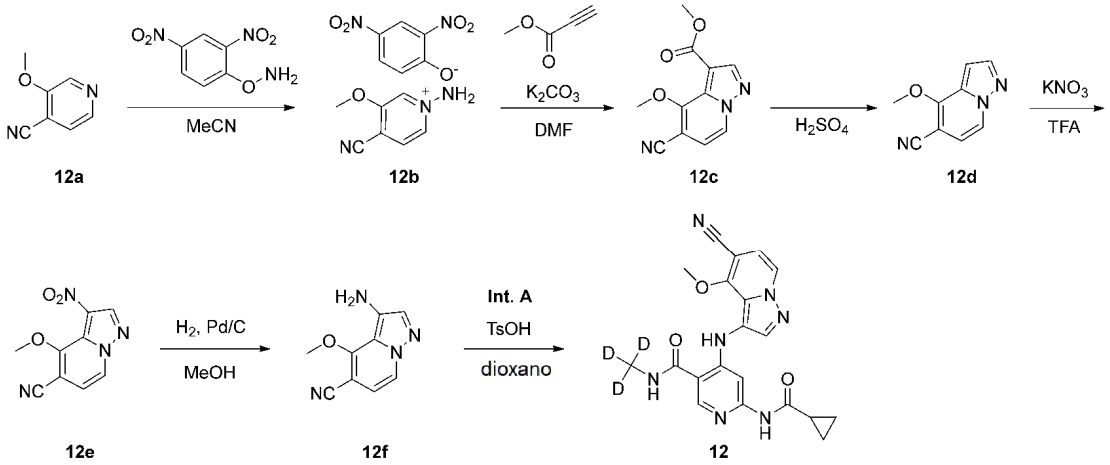
Ejemplo 11



Etapa 1. 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (11)

Una mezcla de **10d** (16 mg, 0,068 mmol), **Int. B** (15 mg, 0,055 mmol) y TsOH (14 mg, 0,082 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de *reacción* con ac. $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*2), salmuera (60 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM es 0-10%) y se trituró en MeCN para proporcionar **11** (17,4 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,11-1,02 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,22 min, m/z $(M+H)^+$ = 470,2.

Ejemplo 12



Etapa 1. 1-Amino-4-ciano-3-metoxipiridin-1-ium 2,4-dinitrofenolato (12b)

Una mezcla de **12a** (500 mg, 3,73 mmol) y *O*-(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina (816 mg, 4,10 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se formó una solución amarilla. La reacción se concentró para proporcionar **12b** (559 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,64 min, m/z M^+ = 150,1.

Etapa 2. Metilo 5-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (12c)

Una mezcla de propiolato de metilo (626 mg, 7,45 mmol, 0,66 mL), **12b** (559 mg, 3,72 mmol) y K_2CO_3 (1,03 g, 7,45 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **12c** (400 mg, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 232,1.

Etapa 3. 4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (12d)

Calentar una solución bien agitada de **12c** (50 mg, 0,216 mmol) en 1 mL de H_2SO_4 al 50% a 100 °C durante 1 h. Se formó una solución marrón. Enfriar la solución a temperatura ambiente. Neutralizar la solución con *ac.* NaOH (1,0 M) utilizando papel de tornasol como indicador. Agregar 40 mL de agua a la solución anterior. Extraer la solución mediante EtOAc (30 mL*3). Combinar la capa orgánica. Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrar la capa orgánica a través de una almohadilla de celite. Evaporar la capa orgánica al vacío para proporcionar **12d** (20 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, *J* = 7,2 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 2,4 Hz, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,07 min, m/z $(M+H)^+$ = 174,2.

Etapa 4. 4-Metoxi-3-nitro-pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (12e)

A una mezcla de **12d** (20 mg, 0,115 mmol) en TFA (1 mL) se agregó KNO_3 (11 mg, 0,11 mmol) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se inactivó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **12e** (20 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 219,1.

Etapa 5. 3-Amino-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (12f)

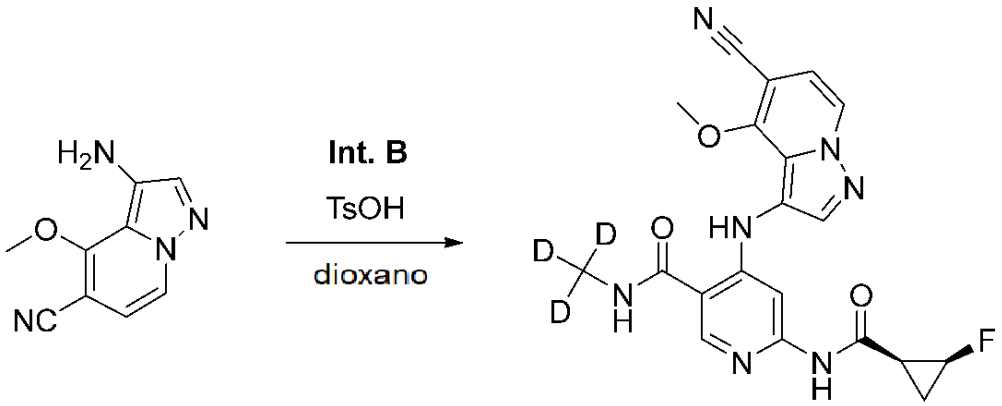
Una mezcla de **12e** (20 mg, 0,092 mmol) y Pd/C (5 mg, 10% Pd (base seca), humedecida con 55% H_2O) en MeOH (3 mL) se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 40 °C en una atmósfera de H_2 durante 12 h. Se formó una suspensión negra. La mezcla de

reacción se filtró y se concentró para proporcionar **12f** (12 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,62 min, m/z $(M+H)^+$ = 189,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H).

Etapa 6. 4-((5-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (12)

Una mezcla de **12f** (12 mg, 0,064 mmol), **Int. A** (13 mg, 0,051 mmol) y TsOH (13 mg, 0,076 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de *reacción* con ac. $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*2), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM es 0-10%) y se trituró en MeOH para proporcionar **12** (9,0 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 0,80-0,77 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 409,3.

Ejemplo 13

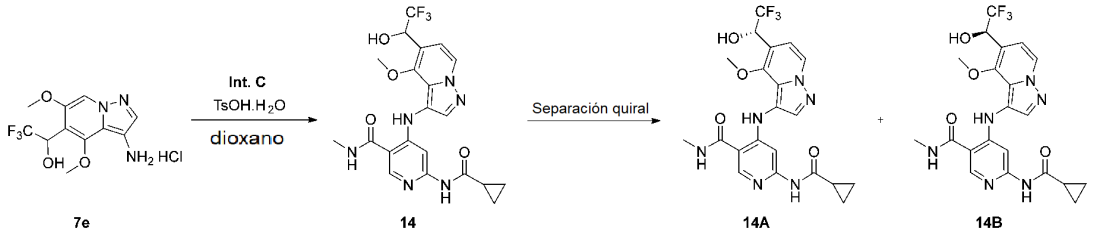


12f **13**

Etapa 1. 4-((5-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (13)

Una mezcla de **12f** (18 mg, 0,096 mmol), **Int. B** (21 mg, 0,076 mmol) y TsOH (20 mg, 0,115 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de *reacción* con ac. $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*2), salmuera (100 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM es 0-10%) y se trituró en MeCN para proporcionar **13** (23,4 mg, 72% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,00-4,79 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,85 min, m/z $(M+H)^+$ = 427,2.

Ejemplo 14



Etapa 1. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)amino)-*N*-metilnicotinamida (14)

Una solución de **7e** (150 mg, 0,46 mmol), **Int. C** (116 mg, 0,46 mmol) y TsOH.H_2O (38 mg, 0,20 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **14** (136 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,08 min, m/z $(M+H)^+$ = 479,2.

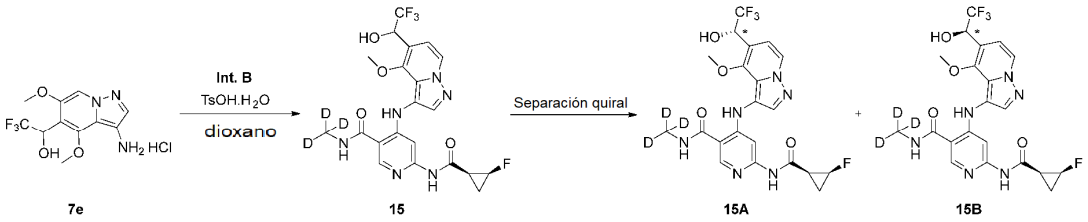
Etapa 2. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)amino)-*N*-metilnicotinamida (14A) y (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)amino)-*N*-metilnicotinamida (14B)

El compuesto **14** (136 mg, 0,28 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método F) para proporcionar **14A** (43 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **14B** (39 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

14A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,94-1,92 (m, 1H), 0,73-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 479,2. HPLC (Método 5) t_R = 8,98 min.

14B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 0,74-0,72 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 479,2. HPLC (Método 5) t_R = 10,89 min.

Ejemplo 15



Etapa 1. 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (15)

Una mezcla de **7e** (252 mg, 0,77 mmol), **Int. B** (210 mg, 0,77 mmol) y TsOH.H_2O (58 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **15** (170 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,06 min, m/z $(M+H)^+$ = 500,2.

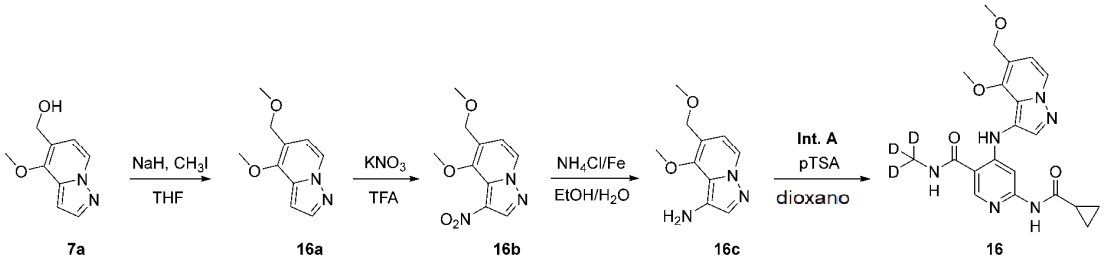
Etapa 2. 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-((*S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (15A) y 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-((*R**)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (15B)**

El compuesto **15** (170 mg, 0,34 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método F) para proporcionar **15A** (66 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **15B** (73 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

15A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,36 min, m/z $(M+H)^+$ = 500,2. HPLC (Método 5) t_R = 9,59 min.

15B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,96-4,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,13-1,05 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 500,2. HPLC (Método 5) t_R = 11,56 min.

Ejemplo 16



Etapa 1. 4-Metoxi-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (16a)

A una solución de **7a** (200 mg, 1,12 mmol) en THF (2 mL) se agregó NaH (67 mg, 1,68 mmol, 60% de pureza en aceite mineral) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó yodometano (191 mg, 1,35 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (15 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto **16a** (181 mg, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,08 min, m/z $(M+H)^+$ = 193,1.

Etapa 2. 4-Metoxi-5-(metoximetil)-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (16b)

A una solución de **16a** (180 mg, 0,94 mmol) en TFA (2 mL) se agregó KNO_3 (95 mg, 0,94 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se *lavó* con ac. Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto **16b** (150 mg, 67% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 238,1.

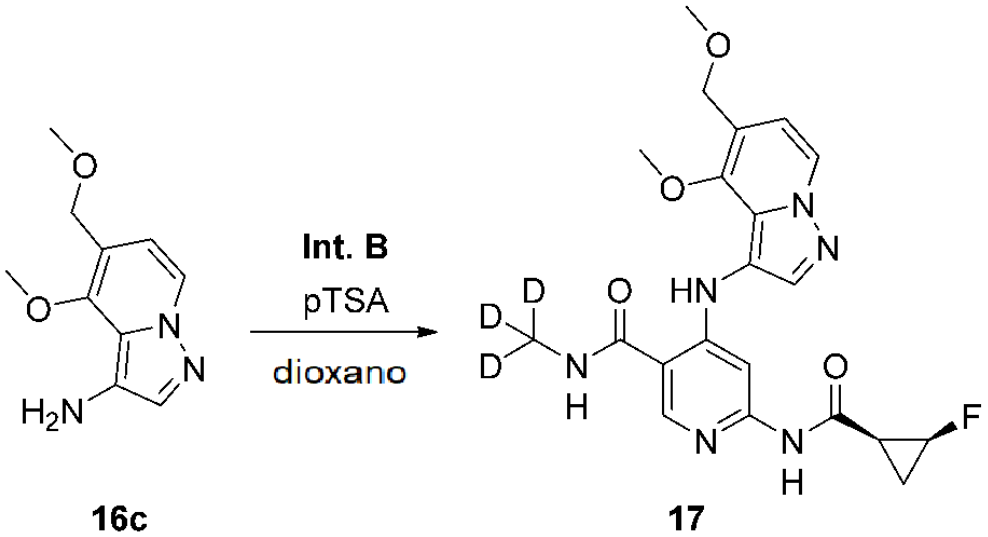
Etapa 3. 4-Metoxi-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (16c)

A una solución de **16b** (150 mg, 0,63 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) se agregó polvo de Fe (177 mg, 3,16 mmol) y NH_4Cl (169 mg, 3,16 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1 a 5/1) para obtener el compuesto **16c** (75 mg, 57% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,44 min, m/z $(M+H)^+$ = 208,1.

Etapa 4. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (16)

Una mezcla de **16c** (20 mg, 0,96 mmol), **Int. A** (25 mg, 0,096 mmol) y pTSA (17 mg, 0,096 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **16** (11,4 mg, 28% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,89-82 (m, 2H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 428,4.

Ejemplo 17

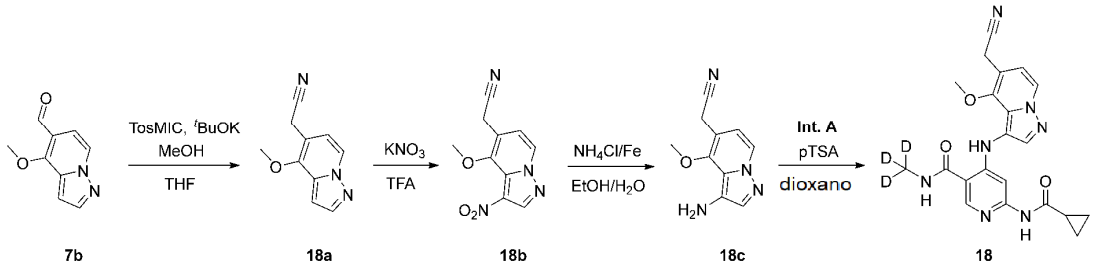


16c **17**

Etapa 1. 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (17)

Una mezcla de **16c** (15 mg, 0,72 mmol), **Int. B** (16 mg, 0,058 mmol) y pTSA (12 mg, 0,072 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **17** (10,7 mg, 33% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,92-4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 446,3.

Ejemplo 18



Etapa 1. 2-(4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)acetonitrilo (18a)

A una suspensión de *t*-BuOK (127 mg, 1,14 mmol) en THF (2 mL) se agregó TosMIC (111 mg, 0,57 mmol) en THF(2 mL) a - 60 °C, luego la mezcla se agitó a - 60 °C durante 15 min. Se agregó una solución de **7b** (50 mg, 0,28 mmol) en THF(1 mL) a la mezcla gota a gota a -60 °C y se agitó durante otras 1,5 h a -60 °C. Se agregó MeOH (5 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 min. Luego, la mezcla se concentró y se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10/1 a 1/2) para obtener el compuesto **18a** (10 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 188,1.

Etapa 2. 2-(4-Metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)acetonitrilo (18b)

A una solución de **18a** (10 mg, 0,053 mmol) en TFA (1 mL) se agregó KNO_3 (5 mg, 0,053 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se *lavó* con ac. Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para obtener el compuesto **18b** (10 mg, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 233,1.

Etapa 3. 2-(3-Amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)acetonitrilo (18c)

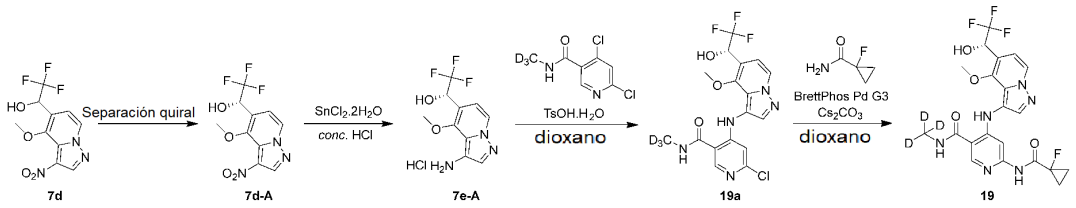
A una solución de **18b** (10 mg, 0,043 mmol) en EtOH (1 mL) y H_2O (0,2 mL) se agregó polvo de Fe (12 mg, 0,22 mmol) y NH_4Cl (12 mg, 0,22 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para obtener el compuesto **18c** (5 mg, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 203,2.

Etapa 4. 4-((5-(cianometil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (18)

Una solución de **18c** (5 mg, 0,025 mmol), **Int. A** (6 mg, 0,025 mmol) y pTSA (4 mg, 0,025 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **18** (2 mg, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H), 0,70-0,68 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 423,3.

Ejemplo 19



Etapa 1. (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (7d-A)

7d (5,9 g, 20 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G) para proporcionar 7d-A (**2,6** g, 44% de rendimiento) en forma de un sólido verde.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,70-7,67 (m, 1H), 3,92 (s, 3H). HPLC (Método 8) t_R = 6,06 min.

Etapa 2. (*S*)-1-(3-amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol hidroclorida (7e-A)

A una mezcla **de** 7d-A (1,1 g, 3,78 mmol) en conc. HCl (15 mL) se agregó $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,7 g, 7,56 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 10 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar 7e-A **(**1 g, 89% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,81 min, m/z $(M+H)^+$ = 262,0.

Etapa 3. (*S*)-6-cloro-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (19a)

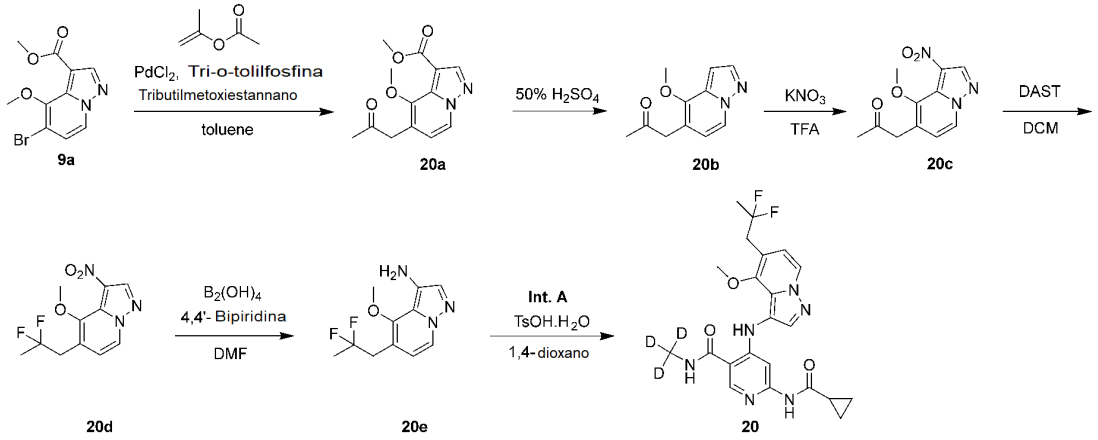
Una mezcla de **7e-A** (55 mg, 0,21 mmol), 4,6-dicloro- *N*-(metil-d_3)nicotinamida (48 mg, 0,23 mmol) y $TsOH.H_2O$ (16 mg, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 mL) se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se concentró. Y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar **19a** (50 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 433,0.

Etapa 4. (*S*)-6-(1-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (19)

Una mezcla de **19a** (50,0 mg, 0,12 mmol), 1-fluorociclopropano-1-carboxamida (60,0 mg, 0,58 mmol), Cs_2CO_3 (113 mg, 0,35 mmol) y Brettphos Pd G3 (21 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano (0,5

mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **19** (5,2 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61-8,51 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 500,1.

Ejemplo 20



Etapa 1. Metilo 4-metoxi-5-(2-oxopropil)pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (20a)

Una mezcla de **9a** (500 mg, 1,7 mmol), acetato de prop-1-en-2-ilo (263 mg, 2,6 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (32 mg, 0,105 mmol), tributilmetoxiestannano (844 mg, 2,6 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a 100 °C durante 15 min. A la mezcla se le añadió $PdCl_2$ (9 mg, 0,052 mmol) y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar el compuesto **20a** (130 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,36 min, m/z $(M+H)^+$ =263,1.

Etapa 2. 1-(4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-2-ona (20b)

Una mezcla de **20a** (270 mg, 1 mmol) en H_2SO_4 al 50% (3 mL) se agitó a 85 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (5 mL), se basificó con NaOH 1 *N* a pH = 3. Se extrajo la mezcla con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar **20b** (200 mg, 95% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,29 min, m/z $(M+H)^+$ =205,2.

Etapa 3. 1-(4-Metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-2-ona (20c)

A una solución de **20b** (200 mg, 0,98 mmol) en TFA (2 mL) se agregó KNO_3 (99 mg, 0,98 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó mediante bombeo a través de N_2. El residuo se disolvió en EtOAc (15 mL) y se *basificó* con sat. Na_2CO_3 a pH = 9. Se extrajo

la mezcla con EtOAc (20 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA= 3/1) para proporcionar **20c** (153 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,34 min, m/z $(M+H)^+$ =250,1.

Etapa 4. 5-(2,2-Difluoropropil)-4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (20d)

A una solución de **20c** (110 mg, 0,44 mmol) en DCM (2 mL) se agregó DAST (355 mg, 2 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 mL), se *lavó* con sat. $NaHCO_3$ (5 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar **20d** (84 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,55 min, m/z $(M+H)^+$ =272,2.

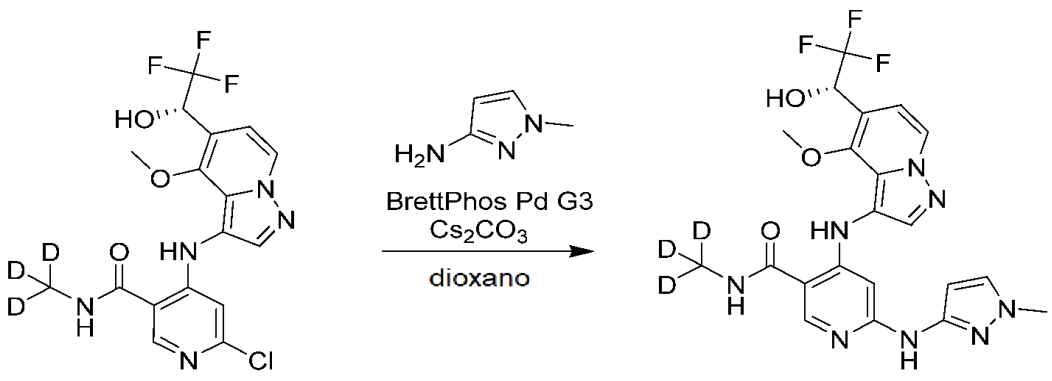
Etapa 5. 5-(2,2-Difluoropropil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (20e)

A una solución de **20d** (74 mg, 0,27 mmol), 4,4'-bipiridina (2 mg, 0,013 mmol) en DMF (1 mL) se agregó tetrahidroxidiboro (73 mg, 0,82 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a 10 °C durante 10 min, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **20e** (50 mg, 75% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,42 min, m/z $(M+H)^+$ =242,2.

Etapa 6. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoropropil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (20)

Una mezcla de **20e** (40 mg, 0,16 mmol), **Int. A** (46 mg, 0,18 mmol), $TsOH.H_2O$ (15 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 7 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **20** (63 mg, 82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 16,4 Hz, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,61 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H), 0,73-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 462,1.

Ejemplo 21

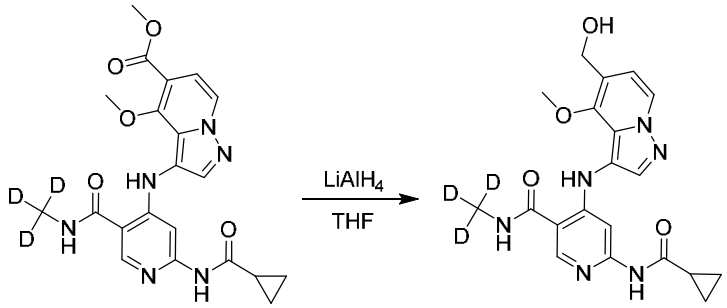


19a **21**

Etapa 1. (*S*)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)nicotinamida (21)

Una mezcla de **19a** (44 mg, 0,10 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (49 mg, 0,51 mmol), Cs_2CO_3 (66 mg, 0,20 mmol) y Brettphos Pd G3 (18 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **21** (23 mg, 47% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1.

Ejemplo 22

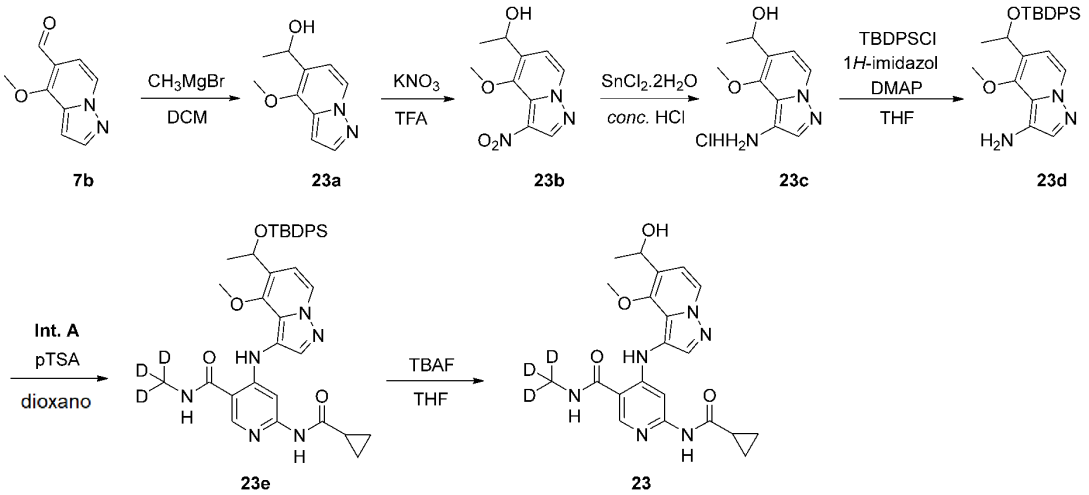


6 **22**

Etapa 1. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(hidroximetil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (22)

A una solución de **6** (110 mg, 0,25 mmol) en THF (5 mL) se agregó lentamente $LiAlH_4$ (51 mg, 1,50 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (0,05 mL), 15% *de ac.* NaOH (0,05 mL) y H_2O (0,1 mL) a 0 ºC secuencialmente. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 8/1) para proporcionar **22** (70 mg, 68% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 1H), 0,73-0,72 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,73 min, m/z $(M+H)^+$ = 414,0.

Ejemplo 23



Etapa 1. 1-(4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (23a)

A una solución agitada de **7b** (755 mg, 4,29 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (2,89 mL, 8,67mmol, 3 M en Et_2O) gota a gota a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se apagó con *sat.* NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con DCM (10 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM = 3/100) para proporcionar el compuesto **23a** (787 mg, 96% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,49 min, m/z $(M+H)^+$ = 193,1.

Etapa 2. 1-(4-Metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (23b)

A una solución agitada de **23a** (740 mg, 3,85 mmol) en TFA (7 mL) se agregó KNO_3 (385 mg, 3,77 mmol) a 0 °C. Luego se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 2/1) para proporcionar el compuesto **23b** (830 mg, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,75 min, m/z $(M+H)^+$ = 238,0.

Etapa 3. 1-(3-Amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol hidroclorida (23c)

A una suspensión de **23b** (830 mg, 3,50 mmol) en conc. HCl (10 mL) se agregó $SnCl_2.H_2O$ (3,28 g, 12,83 mmol) a 0 °C. Luego se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Después de la filtración, el sólido se secó al vacío para proporcionar **23c** (802 mg, 94% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 208,2.

Etapa 4. 5-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (23d)

A una solución de **23c** (710 mg, 2,91 mmol), imidazol (992 mg, 14,57 mmol), DMAP (36 mg, 0,29 mmol) en THF (10 mL) se agregó *terc*-butilclorodifenilsilano (1,04 g, 3,79 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (15 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 100/1 a 10/1) para obtener el compuesto **23d** (70 mg,

5,4% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,10 min, m/z $(M+H)^+$ = 446,3.

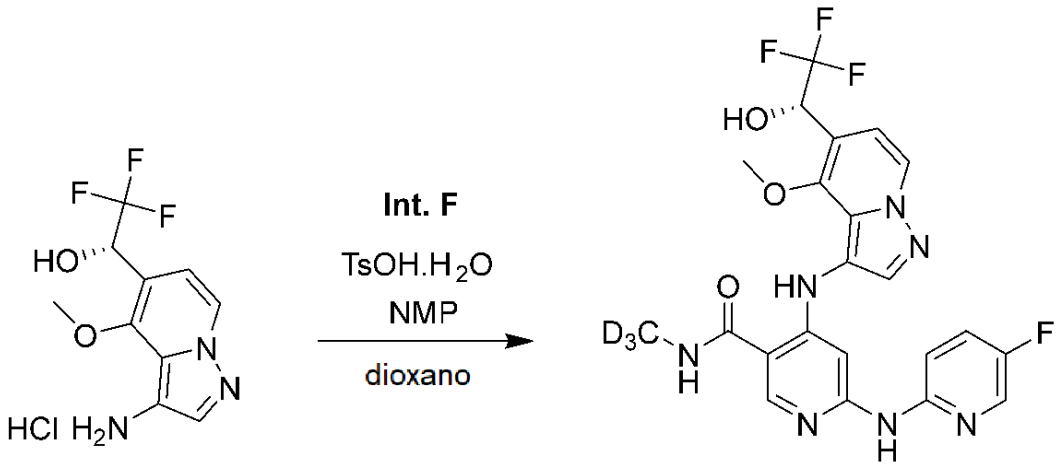
Etapa 5. 4-((5-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (23e)

Una mezcla de **23d** (60 mg, 0,13 mmol), **Int. A** (21 mg, 0,081 mmol), pTSA (23 mg, 0,13 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1) para obtener el compuesto **23e** (20 mg, 22% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 666,5.

Etapa 6. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-hidroxietil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (23)

El compuesto **23e** (20 mg, 0,03 mmol) se disolvió en solución de TBAF (1 M en THF, 0,5 mL), luego la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se *lavó* con ac. NH_4Cl (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1 a 10/1) para obtener el producto bruto. Luego, el producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **23** (4,0 mg, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,74-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 428,3.

Ejemplo 24



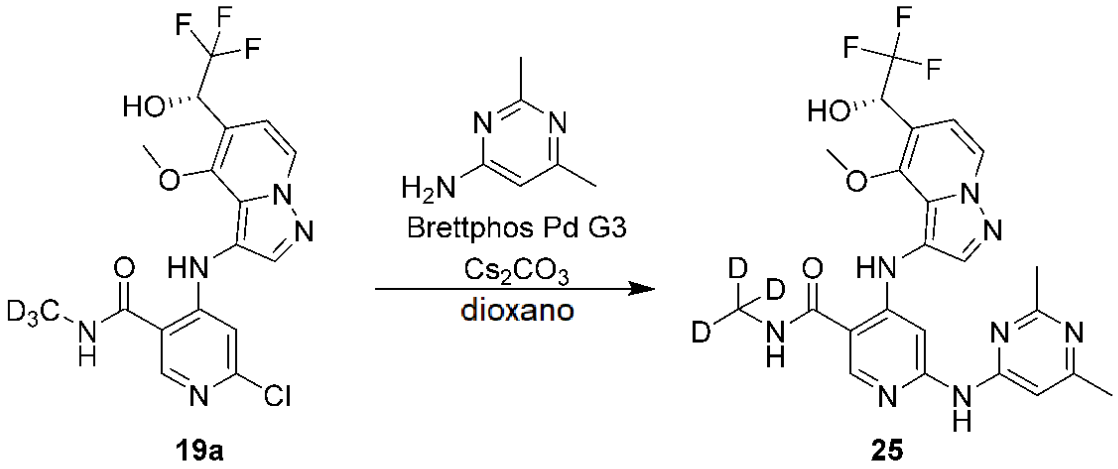
7e-A **24**

Etapa 1. (*S*)-6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-

hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (24)

Una mezcla de **7e-A** (35 mg, 0,12 mmol), **Int. F** (33 mg, 0,12 mmol) y TsOH.H_2O (2 mg, 0,012 mmol) en NMP (0,1 mL) y 1,4-dioxano (0,3 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se concentró. Y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **24** (14 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,47-8,44 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 3,77 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,0.

Ejemplo 25

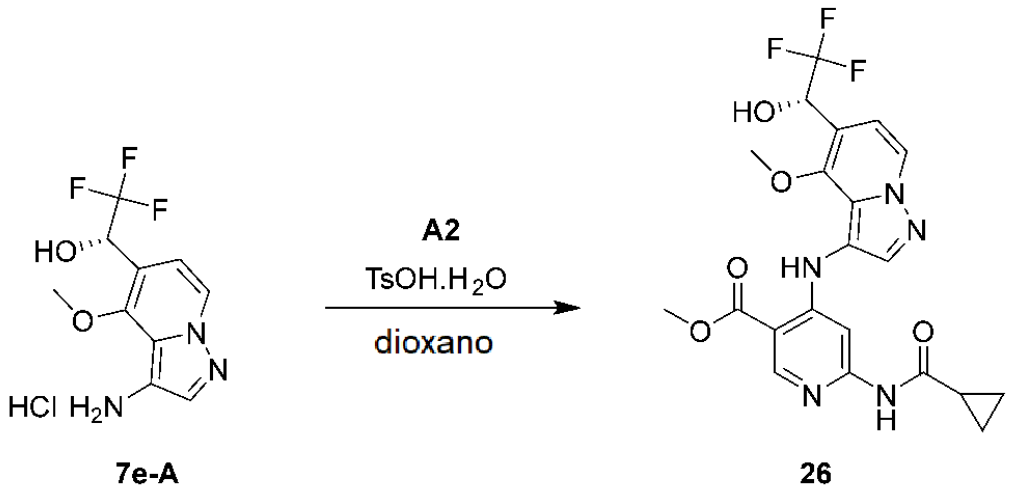


19a **25**

Etapa 1. (*S*)-6-((2,6-Dimetilpirimidin-4-il)amino)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (25)

A una mezcla de **19a** (50 mg, 0,11 mmol) y 2,6-dimetilpirimidin-4-amina (28 mg, 0,23 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (41 mg, 0,05 mmol) y Cs_2CO_3 (75 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **25** (7,3 mg, 12% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 520,2.

Ejemplo 26

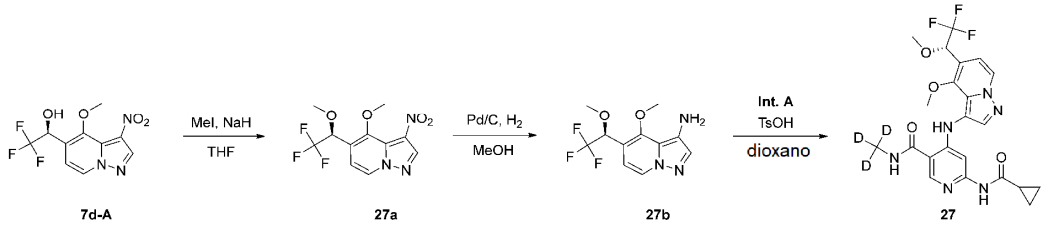


7e-A **26**

Etapa 1. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (26)

Una mezcla de **7e-A** (30 mg, 0,10 mmol), **A2** (23 mg, 0,090 mmol) y $TsOH.H_2O$ (7,0 mg, 0,036 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **26** (12,2 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), δ 9,57 (s, 1H) , 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,46-5,33 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 1H), 0,79-0,65 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,64 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,1.

Ejemplo 27



7d-A **27a** **27b** **27**

Etapa 1. (*S*)-4-metoxi-3-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (27a)

A una solución de **7d-A** (100 mg, 0,34 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH (21 mg, 0,52 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min, luego se agregó lentamente CH_3I (73 mg, 0,52 mmol, 0,032 mL). La mezcla se movió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se *inactivó* con sat. NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 25%) para proporcionar **27a** (52 mg, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 306,1.

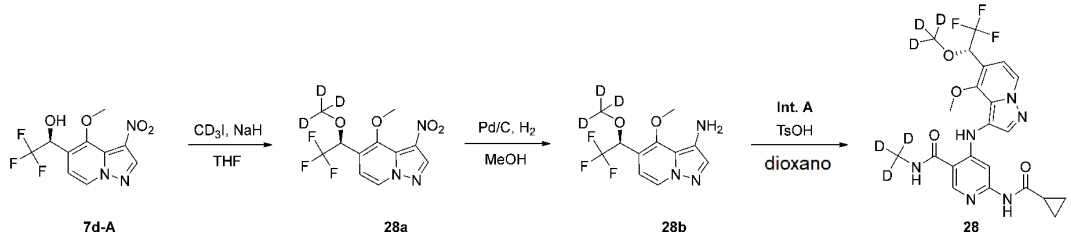
Etapa 2. (*S*)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (27b)

A una solución de **27a** (52 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó Pd/C (5 mg, 0,05 mmol, 10% en carbón vegetal) en atmósfera de H_2, la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **27b** (45 mg, 96% de rendimiento) como un sólido marrón, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 276,1.

Etapa 3. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (27)

A una solución de **27b** (45 mg, 0,16 mmol) e **Int. A** (34 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó TsOH (31 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **27** (18 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,24 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 1H), 0,73-0,61 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,29 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,4.

Ejemplo 28



7d-A 28a 28b 28

Etapa 1. (*S*)-4-metoxi-3-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (28a)

A una solución de **7d-A** (100 mg, 0,34 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH (21 mg, 0,52 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min, luego se agregó lentamente CD_3I (75 mg, 0,52 mmol, 0,032 mL). La mezcla se movió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se *inactivó* con sat. NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 25%) para proporcionar **28a** (55 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 309,1.

Etapa 2. (*S*)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (28b)

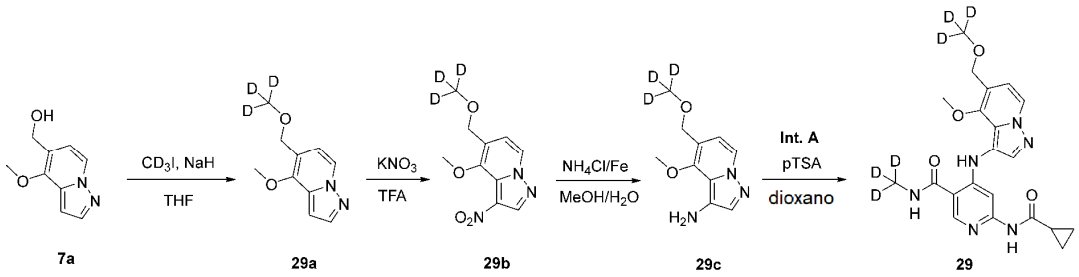
A una solución de **28a** (55 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó Pd/C (5 mg, 0,05 mmol, 10% en carbón) en atmósfera de H_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **28b** (45 mg, 91% de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI,

Método 4) t_R = 1,89 min, m/z $(M+H)^+$ = 279,1.

Etapa 3. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-*d*$_3$)nicotinamida (28)

A una solución de **28b** (45 mg, 0,16 mmol) e **Int. A** (34 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó TsOH (31 mg, 0,18 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **28** (23 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,24 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 0,74-0,61 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 499,4.

Ejemplo 29



Etapa 1. 4-Metoxi-5-((metoxi-*d*$_3$)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (29a)

A una solución de **7a** (80 mg, 0,45 mmol) en THF (1 mL) se agregó NaH (23 mg, 0,58 mmol, 60% de pureza en aceite mineral) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó yodometano-d_3 (78 mg, 0,54 mmol) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (15 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto **29a** (80 mg, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 196,1.

Etapa 2. 4-Metoxi-5-((metoxi-*d*$_3$)metil)-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (29b)

A una solución de **29a** (80 mg, 0,41 mmol) en TFA (1 mL) se agregó KNO_3 (41 mg, 0,41 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se *lavó* con ac. Na_2CO_3 y salmuera *sat.*, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto **29b** (90 mg, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 241,1.

Etapa 3. 4-Metoxi-5-((metoxi-*d*$_3$)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (29c)

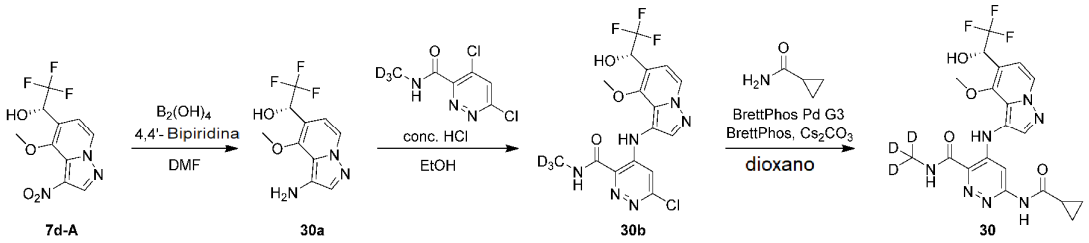
A una solución de **29b** (90 mg, 0,37 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) se agregó polvo de Fe (105 mg, 1,87 mmol) y NH_4Cl (100 mg, 1,87 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1 a 5/1) para obtener el compuesto **29c** (70 mg, 89% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R

= 0,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 211,3.

Etapa 4. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-((metoxi-*d*$_3$)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-*d*$_3$)nicotinamida (29)

Una mezcla de **29c** (33 mg, 0,16 mmol), **Int. A** (40 mg, 0,16 mmol) y pTSA (27 mg, 0,16 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **29** (18,4 mg, 27% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 0,74-0,71 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 431,4.

Ejemplo 30



Etapa 1. (*S*)-1-(3-amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (30a)

A una solución de **7d-A** (100 mg, 0,34 mmol), 4,4'-Bipiridina (2 mg, 0,013 mmol) en DMF (1 mL) se agregó tetrahidroxidiboro (92 mg, 1,032 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 10 °C durante 10 min, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **30a** (45 mg, 50% de rendimiento) en forma de un sólido verde. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,36-5,29 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (3, 3H).

Etapa 2. (*S*)-6-cloro-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-*d*$_3$)piridazina-3-carboxamida (30b)

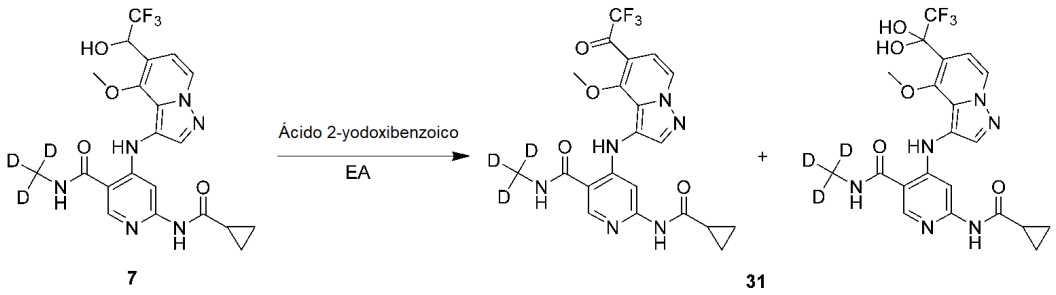
A una solución de **30a** (45 mg, 0,17 mmol) y 4,6-dicloro- *N*-(metil-d_3)piridazina-3-carboxamida (47 mg, 0,22 mmol) en EtOH (0,5 mL) se agregó conc. HCl (7 mg, 0,17 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **30b** (60 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,14 min, m/z $(M+H)^+$ = 434,1.

Etapa 3. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-*d*$_3$)piridazina-3-carboxamida (30)

Una mezcla de **30b** (60 mg, 0,14 mmol), ciclopropanocarboxamida (35 mg, 0,41 mmol), BrettPhos (15 mg, 0,03 mmol) y BrettPhos Pd G3 (25,08 mg, 0,03 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C en N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar el compuesto **30**

(15 mg, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,01-1,99 (m, 1H), 0,79-0,75 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,98 min, m/z $(M+H)^+$ = 483,1.

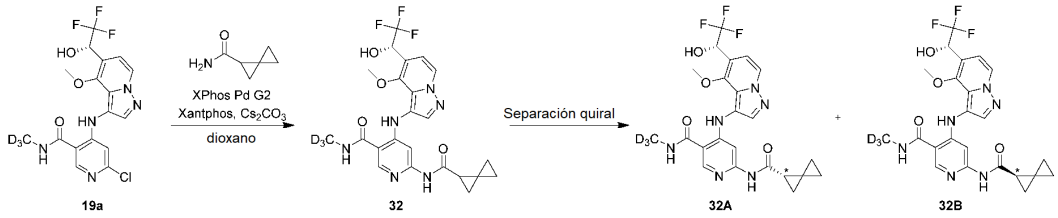
Ejemplo 31



6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroacetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida y 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (31)

A una solución de **7** (50 mg, 0,10 mmol) en EtOAc (0,5 mL) se agregó ácido 2-yodoxibenzoico (116 mg, 0,40 mmol). Después de agitar a 95 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **31** como un sólido marrón como una mezcla. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 0,2H), 10,79 (s, 0,2H), 10,69 (s, 0,8H), 10,37 (s, 0,8H), 8,62 (s, 0,2H), 8,56 (s, 0,2H), 8,55 (s, 0,8H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,2H), 8,53 (s, 0,8H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,8H), 8,28 (s, 0,2H), 8,10 (s, 0,8H), 7,93 (s, 0,2H), 7,75 (s, 0,8H), 7,71 (s, 1,6H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,2H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,8H), 3,90 (s, 0,6H), 3,70 (s, 2,4H), 1,97-1,93 (m, 1H), 0,77-0,73 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,99 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,2, 498,2.

Ejemplo 32



Etapa 1. 4-((4-Metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida (32)

Una mezcla de **19a** (30,0 mg, 0,07 mmol) y espiro[2,2]pentano-1-carboxamida (39,0 mg, 0,35 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol), XPhos Pd G2 (11 mg, 0,014 mmol) y Cs_2CO_3 (45 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para

proporcionar **32** (7 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 10,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 3H), 0,68-0,67 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,0.

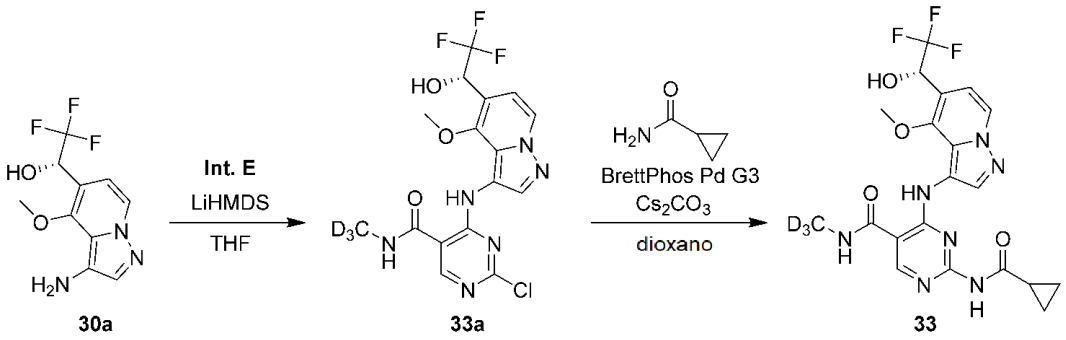
Etapa 2. 4-((4-Metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-((*S)-espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida (32A) y 4-((4-Metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-((*R**)-espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida (32B)**

El compuesto **32** (23 mg, 0,05 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método H) para obtener **32A** (5 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **32B** (6,5 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

32A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 0,83-0,82 (m, 3H), 0,68-0,65 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,0. HPLC (Método 7) t_R = 8,14 min.

32B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 3H), 0,69-0,66 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,0. HPLC (Método 7) t_R = 10,48 min.

Ejemplo 33



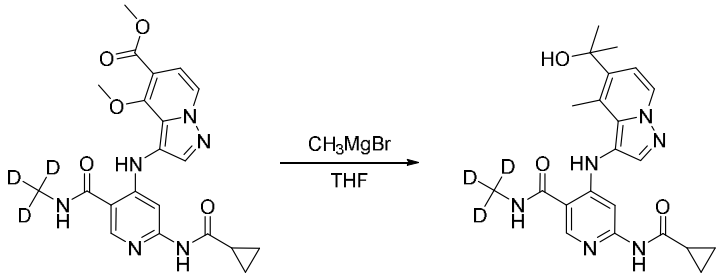
Etapa 1. (*S*)-2-cloro-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (33a)

A una solución de **30a** (80 mg, 0,31 mmol) e **Int. E** (77 mg, 0,37 mmol) en THF (0,8 mL) se agregó LiHMDS (1,2 mL, 1,2 mmol, 1 M en THF) a -40 °C. La reacción se agitó a -40 °C a r.t. durante 1 h y se inactivó con H_2O (2 mL). El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El sólido formado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **33a** (32 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 434,2.

Etapa 2. (*S*)-2-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)pirimidina-5-carboxamida (33)

Una mezcla de **33a** (60 mg, 0,07 mmol), ciclopropanocarboxamida (31 mg, 0,37 mmol), BrettPhos Pd G3 (13 mg, 0,015 mmol) y Cs_2CO_3 (48 mg, 0,15 mmol) en dioxano (0,4 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **33** (8 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,47-5,44 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 1H), 0,93-0,86 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 483,0.

Ejemplo 34

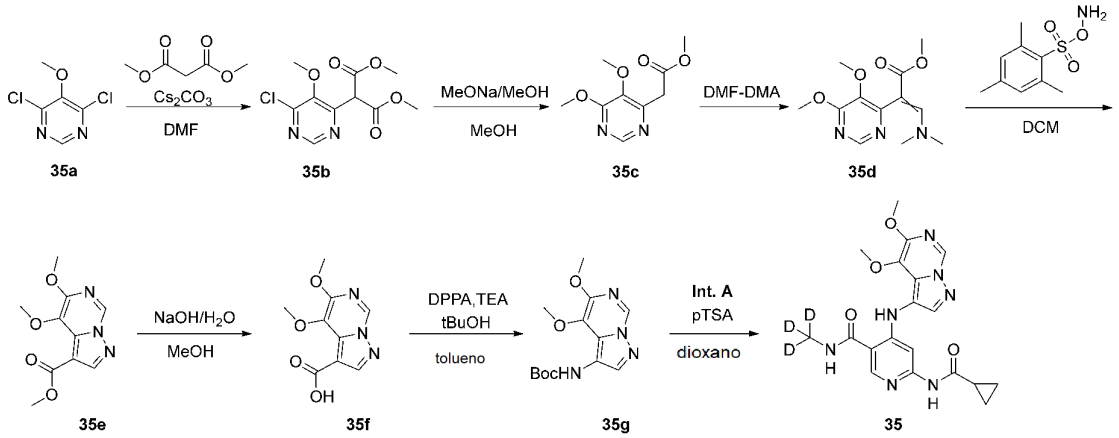


6 **34**

Etapa 1. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (34)

A una solución de **6** (5 mg, 0,01 mmol) en THF (1 mL) se agregó CH_3MgBr (0,041 mL, 0,12 mmol, 3 M en Et_2O) lentamente a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 10 min, luego se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se *inactivó* con sat. NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó y se condensó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **34** (1,8 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,58 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 0,69-0,59 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,46 min, m/z $(M+H)^+$ = 426,3.

Ejemplo 35



Etapa 1. Dimetilo 2-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)malonato (35b)

A una solución de malonato de dimetilo (7,38 g, 55,86 mmol, 6,36 mL) en DMF (100 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (36,40 g, 111,73 mmol) y 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina (10 g, 55,86 mmol), luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (100 mL), se ajustó el pH a 2 con HCl 2 N, se extrajo con EtOAc (100 mL*3), se lavó con salmuera (100 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para obtener el compuesto bruto **35b** (15 g, 98% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 275,1.

Etapa 2. Metilo 2-(5,6-dimetoxipirimidin-4-il)acetato (35c)

A una solución de **35b** (12 g, 43,69 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó NaOMe (16,2 mL, 87,38 mmol, 5,4 M en MeOH), luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se diluyó con H_2O (100 mL), se ajustó el pH a 2 con HCl 2 N, se extrajo con EtOAc (100 mL*3), se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 20/1 a 1/1) para obtener el compuesto **35c** (9 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,79 min, m/z $(M+H)^+$ = 213,1.

Etapa 3. Metilo 2-(5,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3-(dimetilamino)acrilato (35d)

Una solución de **35c** (1 g, 4,71 mmol) en DMF-DMA (1 mL) se agitó a 120 °C durante 6 h. La mezcla se concentró para obtener el compuesto **35d** (1,26 g, bruto) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 268,1.

Etapa 4. Metilo 4,5-dimetoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (35e)

A una solución de **35d** (1,26 g, 4,71 mmol) en DCM (10 mL) se agregó *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (2,90 g, 9,43 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y el sólido se trituró con H_2O (10 mL), se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (2 mL*2). El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto **35e** (600 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,04 min, m/z $(M+H)^+$ = 238,1.

Etapa 5. Ácido 4,5-Dimetoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxílico (35f)

A una suspensión de **35e** (550 mg, 2,32 mmol) en MeOH (11 mL) se agregó una solución de NaOH (4,64 mL, 4,64 mmol, 1 M en H_2O) lentamente, luego la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y luego se trató con H_2O (5 mL), se ajustó el pH a 1 con HCl 2 N. Luego, se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con Et_2O (2 mL). El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto **35f** (90 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 224,1.

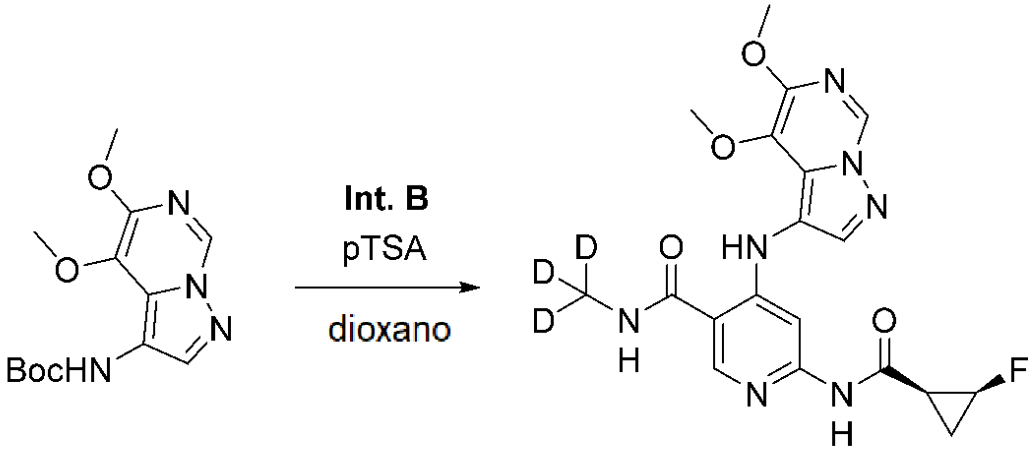
Etapa 6. *terc*-butilo (4,5-dimetoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)carbamato (35g)

A una solución de **35f** (30 mg, 0,134 mmol) en tolueno (1 mL) se agregó DPPA (74 mg, 0,27 mmol) y TEA (54 mg, 0,54 mmol), luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h y se enfrió a r.t., luego se agregó ^{t}BuOH (0,5 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1 a 15/1) para obtener el compuesto **35g** (25 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,64 min, m/z $(M+H)^+$ = 295,2.

Etapa 7. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4,5-dimetoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (35)

Una mezcla de **35g** (25 mg, 0,085 mmol), **Int. A** (22 mg, 0,085 mmol) y pTSA (15 mg, 0,085 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **35** (10,7 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,13(s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H), 0,70-0,67 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,71 min, m/z $(M+H)^+$ = 415,3.

Ejemplo 36



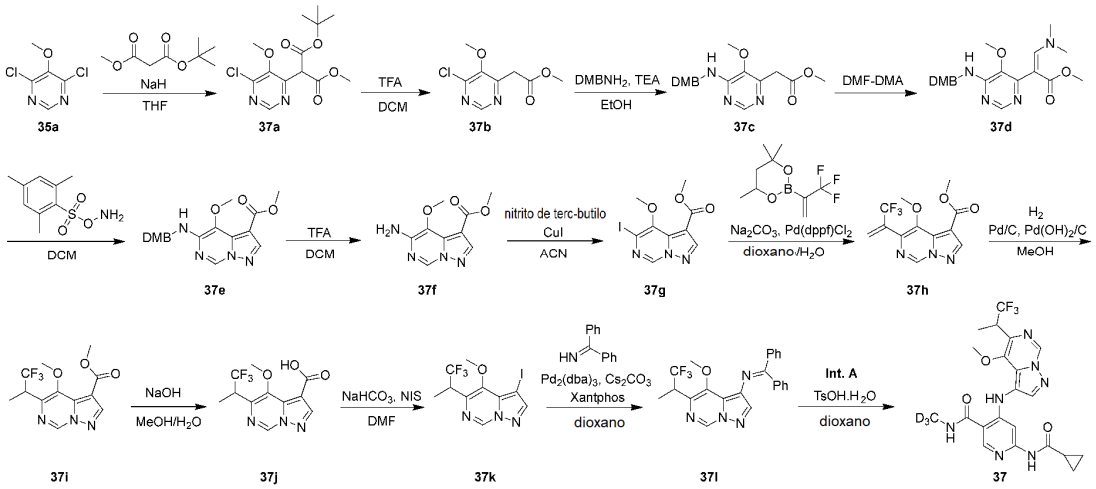
35g **36**

Etapa 1. 4-((4,5-Dimetoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)amino)-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (36)

Una mezcla de **35g** (18 mg, 0,061 mmol), **Int. B** (17 mg, 0,061 mmol) y pTSA (11 mg, 0,061 mmol)

en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para obtener el compuesto **36** (6,5 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,86-4,65 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,65 min, m/z $(M+H)^+$ = 433,3.

Ejemplo 37



Etapa 1. 1-*terc*-butilo 3-metilo 2-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)malonato (37a)

A una solución de metil malonato de *terc*-butilo (13,08 g, 75,08 mmol) en THF (200 mL) se agregó NaH (6,01 g, 150,16 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó una solución de **35a** (11,2 g, 62,57 mmol) en THF (20 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y se vertió en agua helada (150 mL). Se acidificó la mezcla con HCl 2 N a pH = 2 y se extrajo con EtOAc (300 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **37a** (19,8 g, en bruto) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,26 min, m/z $(M+H-56)^+$ = 261,2.

Etapa 2. Metilo 2-(6-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)acetato (37b)

A una mezcla de **37a** (18,0 g, 56,83 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó TFA (75 mL) a 0 °C. Después de agitar a r.t. durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc (500 mL) y se lavó con *sat.* $NaHCO_3$ (150 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar **37b** (10,5 g, 85% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Etapa 3. Metilo 2-(6-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)acetato (37c)

Una mezcla de **37b** (1,0 g, 4,62 mmol), TEA (934 mg, 9,23 mmol) y $DMBNH_2$ (1,00 g, 6,00 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con

EtOAc (40 mL*2). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar **37c** (1,33 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,07 min, m/z $(M+H)^+$ = 348,2.

Etapa 4. (*Z*)-Metilo 2-(6-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-5-metoxipirimidin-4-il)-3-(dimetilamino)acrilato (37d)

Una mezcla de **37c** (1,33 g, 3,83 mmol) en DMF-DMA (10 mL) se agitó a 120 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para proporcionar 37D (1,54 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,07 min, m/z $(M+H)^+$ = 403,3.

Etapa 5. Metilo 5-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (37e)

A una mezcla de **37d** (1,61 g, 4,00 mmol) en DCM (30 mL) se agregó gota a gota una solución de *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (1,03 g, 4,80 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregó otro lote de una solución de *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (515 mg, 2,40 mmol) en DCM (5 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para proporcionar **37e** (788 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 6. Metilo 5-amino-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (37f)

A una mezcla de **37e** (4,26 g, 11,44 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (15 mL) gota a gota a r.t. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en DCM (80 mL) y la solución se basificó con NaOH 1 M a pH = 12. Se extrajo la mezcla con DCM (80 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **37f** (1,94 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,68 (brs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 7. Metilo 5-yodo-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (37g)

A una mezcla de **37f** (1,1 g, 4,95 mmol) en ACN (12 mL) se agregó nitrito de *terc*-butilo (766 mg, 7,43 mmol, 0,88 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 min. Se agregó CuI (1,41 g, 7,43 mmol) a la mezcla y se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a r.t., la reacción se inactivó con 40 mL de ac.$NH_3.H_2O$ y se extrajo con EtOAc (60 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 2/1) para proporcionar **37g** (410 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,24 min, m/z $(M+H)^+$ = 333,9.

Etapa 8. Metilo 4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (37h)

Una mezcla de **37g** (450 mg, 1,35 mmol), 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-

dioxaborinano (600 mg, 2,70 mmol), Na_2CO_3 (287 mg, 2,70 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (4,5 mL/1,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriarse hasta r.t., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua (7 mL) y salmuera (7 mL). La capa orgánica se concentró para proporcionar **37h** (400 mg, en bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,25 min, m/z $(M+H)^+$ = 302,0.

Etapa 9. Metilo 4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (37i)

Una mezcla de **37h** (400 mg, 1,33 mmol), $Pd(OH)_2$/C (200 mg, Pd 20% en carbono, humedecido con agua) y Pd/C (200 mg, 10% en peso humedecido con agua) en MeOH (4 mL) se agitó a 50 °C en atmósfera de H_2 (50 psi) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **37i** (400 mg, en bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 304,2.

Etapa 10. Ácido 4-Metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxílico (37j)

Una mezcla de **37i** (400 mg, 1,32 mmol) y NaOH (106 mg, 2,64 mmol) en MeOH (8 mL) y H_2O (4 mL) se agitó a 40 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregó a agua (8 mL). Se acidificó la solución acuosa con HCl 2 *N* a pH = 1. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (20 mL*2) y se concentró la fase orgánica combinada. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **37j** (180 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 290,1.

Etapa 11. 3-yodo-4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidina (37k)

A una mezcla de **37j** (92 mg, 0,32 mmol) y $NaHCO_3$ (80 mg, 0,95 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NIS (215 mg, 0,95 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 10 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla de reacción se diluyó con solución *sat.* $Na_2S_2O_3$ (5 mL) a 0 ºC. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (8 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **37k** (115 mg, en bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,38 min, m/z $(M+H)^+$ = 371,9.

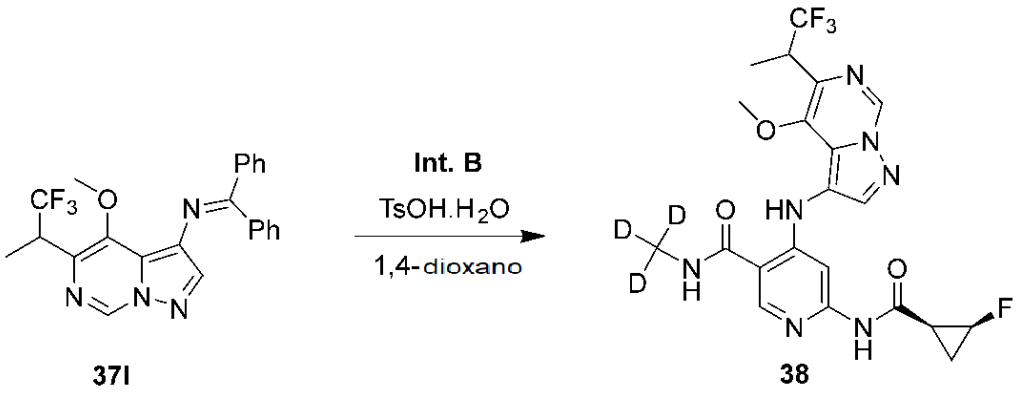
Etapa 12. *N*-(4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)-1,1-difenilmetanimina (37l)

Una mezcla de **37k** (115 mg, 0,31 mmol), difenilmetanimina (112 mg, 0,62 mmol, 0,1 mL), Xantphos (18 mg, 0,031 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg, 0,031 mmol) y Cs_2CO_3 (202 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en N_2. Después de enfriarse a r.t., la mezcla se diluyó con agua (5 mL), se extrajo con EtOAc (8 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 5/1) para proporcionar **37l** (20 mg, 15% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,62 min, m/z $(M+H)^+$ = 425,2.

Etapa 13. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (37)

Una mezcla de **37i** (20 mg, 0,047 mmol), **Int. A** (12 mg, 0,047 mmol) y TsOH.H_2O (2 mg, 0,01 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **37** (7,2 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80-0,66 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,75 min, m/z $(M+H)^+$ = 481,2.

Ejemplo 38

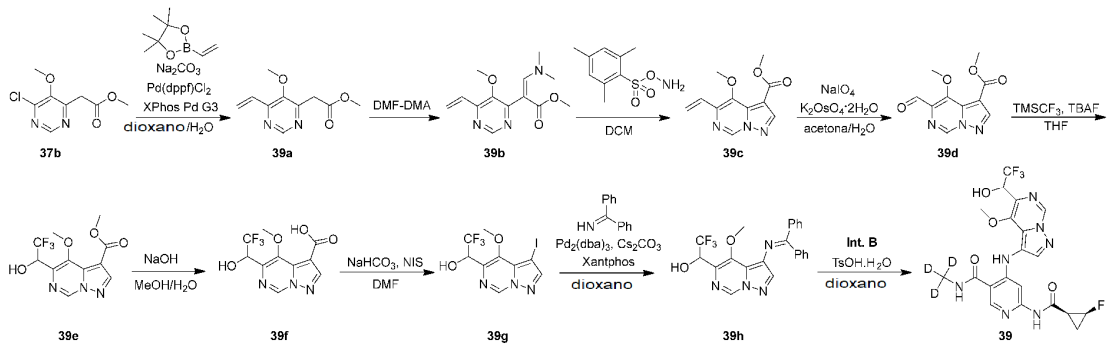


37I **38**

Etapa 1. 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (38)

Una mezcla de **37**i (20 mg, 0,047 mmol), **Int. B** (13 mg, 0,047 mmol) y TsOH.H_2O (3 mg, 0,016 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 80 °C durante 8 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se diluyó con EtOAc (6 mL), se lavó con agua (2 mL) y salmuera (2 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **38** (10,2 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 10,40-10,38 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 4,94-4,77 (m, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,75-3,74 (m, 3H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,13-1,10 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,73 min, m/z $(M+H)^+$ = 499,2.

Ejemplo 39



Etapa 1. Metilo 2-(5-metoxi-6-vinilpirimidin-4-il)acetato (39a)

A una mezcla de **37b** (12,1 g, 55,86 mmol) en dioxano (64 mL) y agua (16 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (2,0 g, 2,79 mmol), XPhos Pd G3 (472 mg, 0,56 mmol) y Na_2CO_3 (11,8 g, 111,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 28 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar **39a** (7 g, 60% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 209,3.

Etapa 2. Metilo 3-(dimetilamino)-2-(5-metoxi-6-vinilpirimidin-4-il)acrilato (39b)

Se agitó una mezcla de **39a** (7 g, 33,61 mmol) en DMF-DMA (13,4 mL, 100,83 mmol) a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró para proporcionar **39b** (8,7 g, en bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 264,3.

Etapa 3. Metilo 4-metoxi-5-vinilpirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (39c)

A una mezcla **39b** (8,7 g, 33,04 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió gota a gota una solución de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de amino (14,23 g, 66,09 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se basificó a pH = 9 con sat. Na_2CO_3. Se extrajo la capa acuosa separada con DCM (200 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar **39c** (2,1 g, 27% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 234,2.

Etapa 4. Metilo 5-formil-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato (39d)

A una mezcla **39c** (2,0 g, 8,58 mmol) en acetona (10 mL) se agregó $K_2OsO_{4,2}H_2O$ (158 mg, 0,43 mmol). Se agregó una solución de $NaIO_4$ (3,67 g, 17,15 mmol) en agua (10 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar **39d** (1,2 g, 59% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 236,0.

Etapa 5. Metilo 4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxilato

(39e)

A una mezcla de **39d** (1,20 g, 5,10 mmol) en THF (10 mL) se agregó $TMSCF_3$ (1,60 g, 11,22 mmol) gota a gota seguido de TBAF (1,0 M en THF, 0,25 mL). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con THF (10 mL) y ac. HCl (10 mL, 1 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se *basificó* con ac. NaOH (1 M) a pH = 8 y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **39e** (1 g, 64% de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 306,0.

Etapa 6. Ácido 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*c*]pirimidina-3-carboxílico (39f)

A una mezcla de **39e** (600 mg, 1,97 mmol) en metanol (4 mL) y agua (2 mL) se agregó NaOH (157,3 mg, 3,93 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 8 h. La mezcla se *ajustó* con ac. HCl (2 M) a pH = 1 y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **39f** (130 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 292,0.

Etapa 7. 2,2,2-Trifluoro-1-(3-yodo-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-il)etan-1-ol (39g)

A una solución de **39f** (110 mg, 0,38 mmol) y $NaHCO_3$ (95 mg, 1,13 mmol) en DMF (1,2 mL) se agregó NIS (255 mg, 1,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 18 h. La reacción se *inactivó* con sat. $Na_2S_2O_3$ (10 mL) en un baño de agua helada y se extrajo con EtOAc (15 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **39g** (16 mg, 11% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 373,9.

Etapa 8. 1-(3-((Difenilmetileno)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (39h)

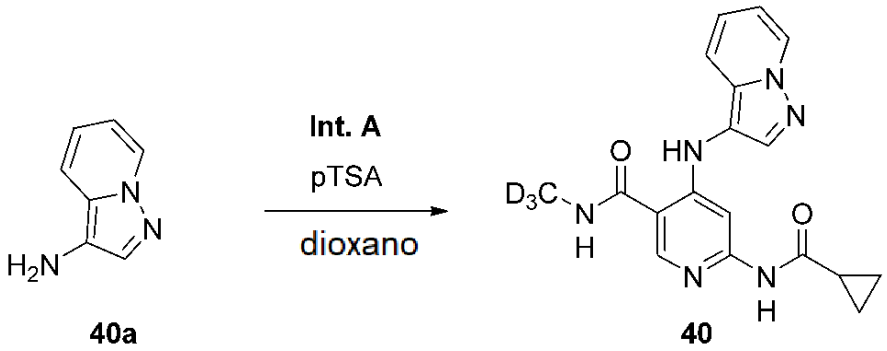
Una mezcla de **39g** (17 mg, 0,045 mmol), difenilmetanimina (17 mg, 0,091 mmol), Xantphos (3 mg, 0,0046 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0046 mmol) y Cs_2CO_3 (30 mg, 0,091 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 8 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla con agua (3 mL), se extrajo con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (PE/EA = 5/1) para proporcionar **39h** (8 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,44 min, m/z $(M+H)^+$ = 427,2.

Etapa 9. 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (39)

Una mezcla de **39h** (16 mg, 0,038 mmol), **Int. B** (12 mg, 0,045 mmol) y $TsOH.H_2O$ (3 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se filtró y se lavó con DCM (2 mL). La torta de filtro se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **39** (5,8 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,39-5,27 (m,

1H), 4,95-4,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H), 1,15-1,03 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 2,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 501,0.

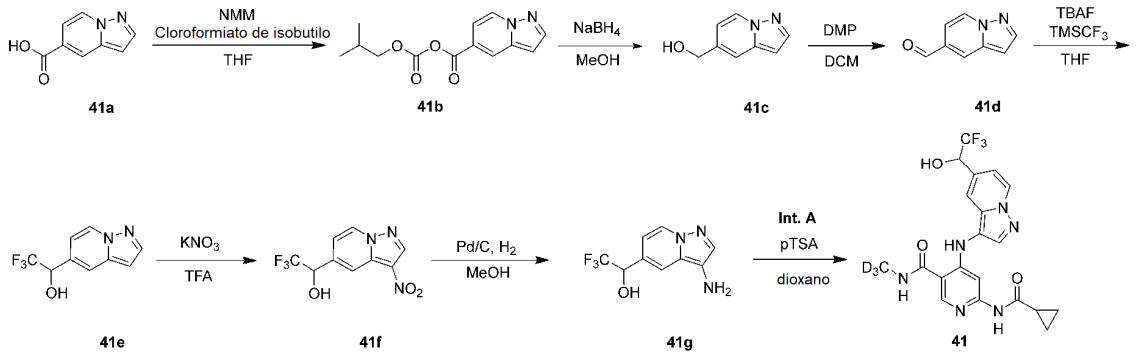
Ejemplo 40



Etapa 1. 6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilamino)nicotinamida (40)

A una solución de **Int. A** (20 mg, 0,078 mmol), pTSA (13 mg, 0,078 mmol) en dioxano (7 mL) se agregó **40a** (21 mg, 0,16 mmol) a r.t. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 h. Se agregó a H_2O (10 mL) y se extrajo con EA (20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **40** (16,5 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,44 min, m/z $(M+H)^+$ = 354,3.

Ejemplo 41



Etapa 1. (Isobutilo carbonic) pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carboxilic anhidrida (41b)

A una solución de **41a** (1 g, 6,17 mmol) en THF (20 mL) se agregó NMM (749 mg, 7,40 mmol) a 0 °C en nitrógeno. Se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (1,01 g, 7,40 mmol) 5 minutos después. Se agitó la reacción a 0 °C a r.t. durante 2 h. Se agregó la solución resultante a H_2O (30 mL) y se extrajo con EA (50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se

secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **41b** (1,8 g, en bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,14 min, m/z $(M+H)^+$ = 263,1.

Etapa 2. pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilmetanol (41c)

A una solución de **41b** (1,8 g, bruto) en metanol (20 mL) se agregó $NaBH_4$ (662 mg, 17,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución resultante se agregó a una solución de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo mediante EA (40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 41c (1 g, bruto) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 149,1.

Etapa 3. pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbaldehide (41d)

A una solución de **41c** (1 g, 5,40 mmol) en DCM (15 mL) se agregó periodinano de Dess-Martin (3,44 g, 8,10 mmol) a r.t. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución resultante se filtró y la capa orgánica combinada se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 10-40%) para proporcionar **41d** (600 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 147,1.

Etapa 4. 2,2,2-Trifluoro-1-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (41e)

A una solución de **41d** (300 mg, 2,05 mmol) y $TMSCF_3$ (409 mg, 2,87 mmol) en THF (15 mL) se agregó TBAF (1,0 M en THF, 107 mg, 0,41 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a 25 °C durante 12 h. Luego se agregó una solución de HCl 1 M y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 8 con ac. NaOH (1 M). Se extrajo la mezcla con EA (15 mL*3). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 2/1) para proporcionar **41e** (238 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 217,1.

Etapa 5. 2,2,2-Trifluoro-1-(3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etan-1-ol (41f)

A una solución de **41e** (100 mg, 0,46 mmol) en TFA (5 mL) se agregó KNO_3 (56 mg, 0,56 mmol) a r.t. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución resultante se agregó a H_2O (10 mL) y el pH se ajustó a 8-9 con sat Solución de Na_2CO_3. Se extrajo la mezcla con EA (20 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 1/1) para proporcionar **41f** (100 mg, 83% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,33 min, m/z $(M+H)^+$ = 262,0.

Etapa 6. 1-(3-Aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (41g)

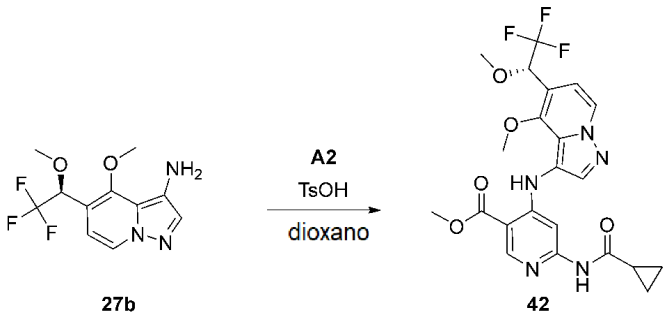
A una solución de **41f** (100 mg, 0,38 mmol) en metanol (10 mL) se agregó Pd/C (10% en carbono, humedecido con aproximadamente 55% de agua) (8 mg) en atmósfera de H_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. El catalizador se filtró y el filtrado se condensó al vacío para proporcionar **41g** (100 mg, bruto) como un sólido marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,38 min, m/z $(M+H)^+$ = 232,0.

Etapa 7. 6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)-4-((5-(2,2,2-trifluoro-1-

hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinamida (41)

A una solución de **Int. A** (15 mg, 0,058 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (10 mg, 0,058 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó **41g** (27 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución resultante se agregó a H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y luego se *preparó*mediante HPLC (Método E) para proporcionar **41** (6,4 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido rosa claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 0,73-0,62 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 452,2.

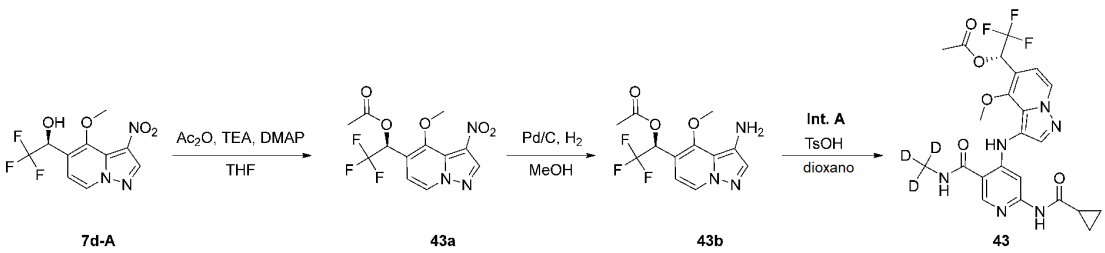
Ejemplo 42



Etapa 1. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (42)

A una solución de **27b** (70 mg, 0,25 mmol) y **A2** (45 mg, 0,18 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó TsOH (48 mg, 0,28 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se condensó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **42** (30 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,81 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 0,75-0,57 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,3.

Ejemplo 43



Etapa 1. (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etilo acetato (43a)

A una solución de **7d-A** (150 mg, 0,52 mmol), TEA (261 mg, 2,58 mmol, 0,36 mL) y DMAP (6 mg, 0,052 mmol) en THF (5 mL) se agregó Ac_2O (526 mg, 5,15 mmol, 0,49 mL), la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 h. La mezcla se *inactivó* con sat. $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó y se condensó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc en PE es 20%) para proporcionar **43a** (149 mg, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,95 min, m/z $(M+H)^+$ = 334,1.

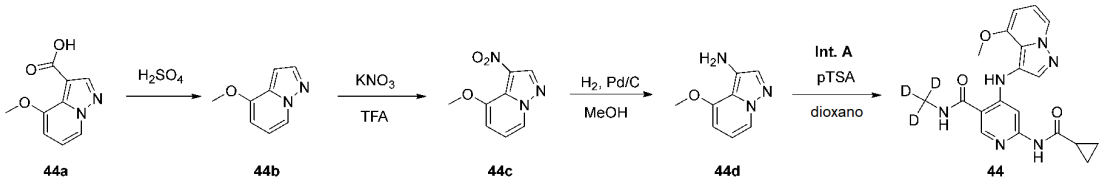
Etapa 2. (*S*)-1-(3-amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetilo acetato (43b)

A una solución de **43a** (90 mg, 0,27 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C (9 mg, 0,081 mmol, 10% en carbono, humedecido con aproximadamente 55% de agua) en atmósfera de H_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **43**b (70 mg, 85% de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 304,1.

Etapa 3. (*S*)-1-(3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-((metil-d_3)carbamoil)piridin-4-il)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetilo acetato (43)

A una solución de **43b** (70 mg, 0,23 mmol) e **Int. A** (41 mg, 0,16 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó TsOH (44 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se condensó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **43** (45 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 0,78-0,66 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 524,4.

Ejemplo 44



Etapa 1. 4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina (44b)

Calentar una solución bien agitada de **44a** (200 mg, 1,04 mmol) en 1 mL de H_2SO_4 al 50% a 100 °C durante 1 h. Se formó una solución marrón. Enfriar la solución a temperatura ambiente. Neutralizar la solución con ac. NaOH (1,0 M) utilizando papel de tornasol como indicador. Agregar 40 mL de agua a la solución anterior. Extraer la solución mediante EtOAc (30 mL*3). Combinar la capa orgánica. Secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrar la capa orgánica a través de una almohadilla de celite. Evaporar la capa orgánica al vacío para obtener **44b** (45 mg, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 149,1.

Etapa 2. 4-Metoxi-3-nitro-pirazolo[1,5-*a*]piridina (44c)

Se agregó una mezcla de **44b** (145 mg, 0,98 mmol) en TFA (2 mL) en KNO_3 (89 mg, 0,88 mmol) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se inactivó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA en PE es 20-60%) para proporcionar **44c** (80 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 194,1.

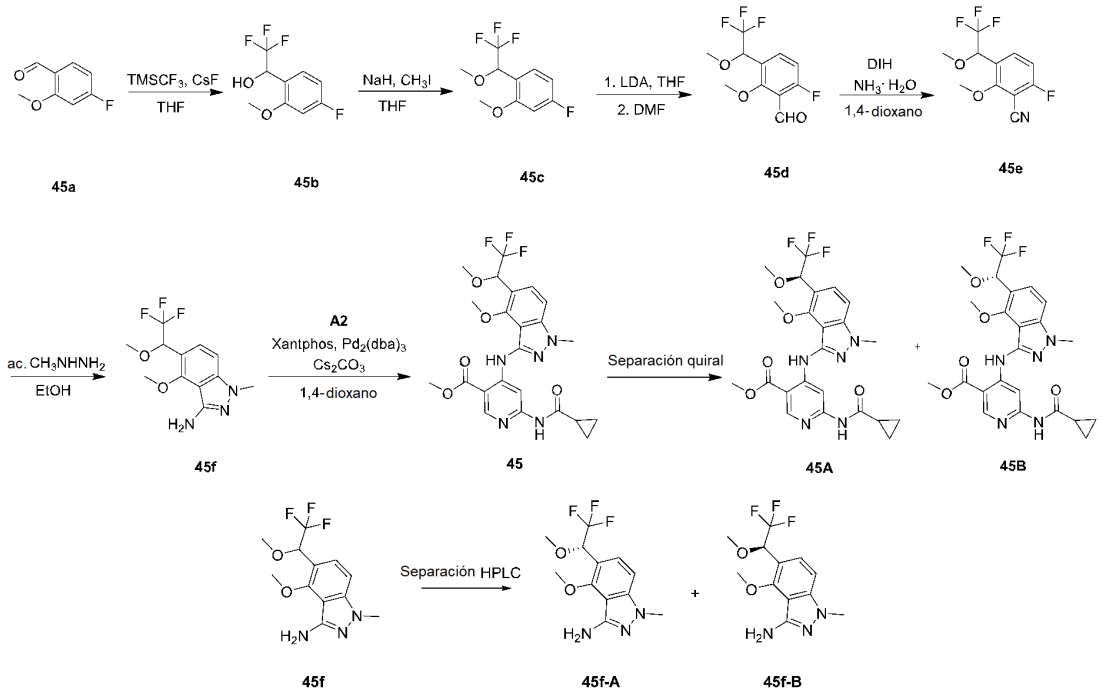
Etapa 3. 4-Metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (44d)

Una mezcla de **44c** (50 mg, 0,26 mmol) y Pd/C (5 mg, 10% Pd (base seca), humedecida con 55% H_2O) en MeOH (3 mL) se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla resultante se agitó a 40 °C en una atmósfera de H_2 durante 12 h. Se formó una suspensión negra. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **44d** (20 mg, 47% de rendimiento) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (brs, 2H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,43 min, m/z $(M+H)^+$ = 164,1.

Etapa 4. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (44)

Una mezcla de **44d** (20 mg, 0,12 mmol), **Int. A** (31 mg, 0,12 mmol) y pTSA (42 mg, 0,24 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con ac. $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 mL*2) y salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM es 0-10%) y se trituró en MeCN para proporcionar **44** (26,5 mg, 56% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 0,78-0,73 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 384,3.

Ejemplo 45



Etapa 1. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ol (45b)

A una solución de **45a** (5 g, 32,44 mmol) y CsF (98 mg, 0,65 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente $TMSCF_3$ (9,23 g, 64,88 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a 30 ˚C durante 3 h, la reacción se *inactivó* con ac. HCl (1 mL, 2 M) y se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se *diluyó* con sat. $NaHCO_3$ (10 mL), extraído con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **45b** (7,2 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,37-5,32 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benceno (45c)

A una solución de **45b** (4,8 g, 21,41 mmol) en THF (48 mL) se agregó NaH (1,03 g, 25,70 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se agregó CH_3I (9,12 g, 64,24 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a 30 °C durante 3 h. La solución se vertió en agua helada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 30/1) para proporcionar **45c** (4,5 g, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzaldehide (45d)

A una solución de **45c** (1,28 g, 5,37 mmol) en THF (13 mL) se agregó LDA (4,03 mL, 2 M en THF)

a -50 °C gota a gota. La mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. Luego se agregó DMF (8,06 mmol, 0,62 mL) a la mezcla a -50 °C y la reacción se agitó a -50 °C durante 1 h. La reacción se *inactivó* con sat. NH_4Cl (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **45d** (1,43 g, en bruto) como un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 5,26-5,23(m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Etapa 4. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzonitrilo (45e)

A una solución de **45d** (1,43 g, 5,37 mmol) en $NH_3.H_2O$ (7 mL) y 1,4-dioxano (7 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (2,04 g, 5,37 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 33 °C durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida había desaparecido. Se diluyó la mezcla con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **45e** (1,4 g, en bruto) como un sólido amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. 4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (45f)

Una mezcla de **45e** (1,2 g, 4,56 mmol) y ac. 40% de metilhidrazina (7 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml*2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **45f** (390 mg, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 290,4.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (45)

Una mezcla de **45f** (200 mg, 0,69 mmol), **A2** (194 mg, 0,76 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (127 mg, 0,14 mmol), Xantphos (80 mg, 0,14 mmol) y Cs_2CO_3 (451 mg, 1,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 49/1) para proporcionar **45** (298 mg, 85% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,29 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,5.

Etapa 7. Metilo (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (45A) y Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (45B)

El compuesto **45** (290 mg, 0,57 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método J) para proporcionar **45A** (77,5 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco y **45B** (77,5 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco.

45A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,98 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H),

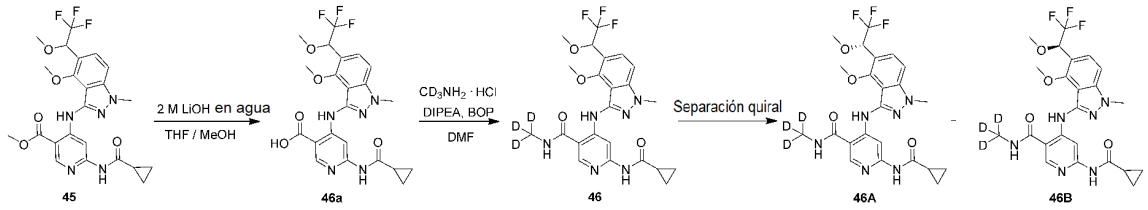
0,84-0,80 (m, 4H). HPLC quiral (Método 7) t_R = 13,97 min.

45B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,98 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,86-0,79 (m, 4H). HPLC quiral (Método 7) t_R = 17,26 min.

Etapa 8: (*S*)-4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (45f-A) y (*R*)-4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (45f-B)

45f (5,8 g, 20,05 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/EtOH = 90/10) para proporcionar 45f-A (1,84 g, 32% de rendimiento) como un sólido blanco, HPLC quiral (Método 8, Hex/EtOH = 90/10) t_R = 8,64 min y 45f-B (2,23 g, 38% de rendimiento) como un sólido blanco, HPLC quiral (Método 8, Hex/EtOH = 90/10) t_R = 10,30 min.

Ejemplo 46



Etapa 1. Ácido 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotínico (46a)

A una solución de **45** (80 mg, 0,16 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (2 mL) se agregó *ac.* LiOH (0,5 mL, 2 M en agua) a 10 °C. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla se ajustó a pH < 7 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (8 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **46a** (77 mg, en bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,4.

Etapa 2. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (46)

A una solución de **46a** (70 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de metil-d_3-amina (20 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (73 mg, 0,57 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó BOP (125 mg, 0,28 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua helada (3 mL) y se extrajo con EtOAc (6 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **46** (8,8 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,32-5,24 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 4H).

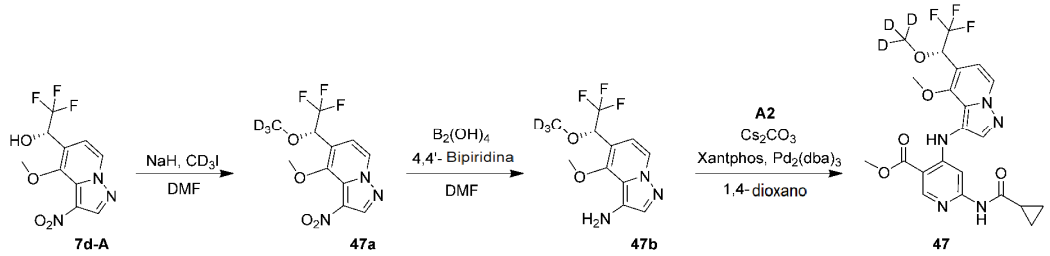
Etapa 3. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (46A) y (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (46B)

46 (220 mg, 0,41 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método K) para proporcionar **46A** (102 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco y **46B** (102 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco.

46A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,09 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 5,32-5,26 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 0,85-0,78 (m, 4H). HPLC quiral (Método 9) t_R = 5,39 min.

46B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,09 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 5,31-5,26 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 4H). HPLC quiral (Método 9) t_R = 5,94 min.

Ejemplo 47



Etapa 1. (*S*)-4-Metoxi-3-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (47a)

A una solución de **7d-A** (200 mg, 0,69 mmol) y CD_3I (498 mg, 3,43 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se agregó lentamente NaH (33 mg, 0,82 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 30 min. La solución se vertió en agua helada (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **47a** (200 mg, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 309,3.

Etapa 2. (*S*)-4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (47b)

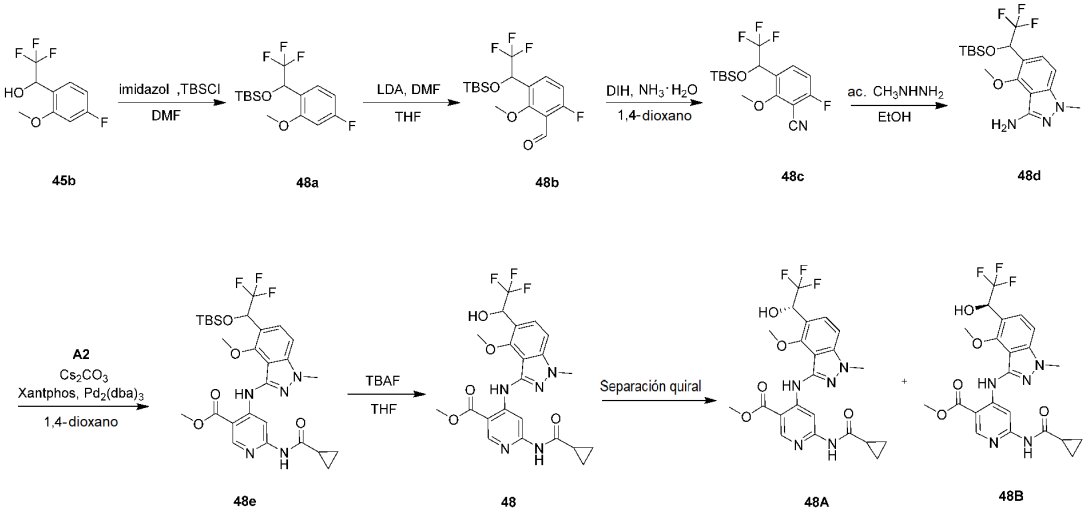
A una solución de **47a** (200 mg, 0,65 mmol) y 4,4'-bipiridina (4,05 mg, 0,026 mmol) en DMF (2 mL) se agregó lentamente $B_2(OH)_4$ (175 mg, 1,95 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) directamente para proporcionar **47b** (130 mg, 72% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 279,2.

Etapa 3. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-

***d*$_3$)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (47)**

Una mezcla de **47b** (30 mg, 0,11 mmol), **A2** (33 mg, 0,13 mmol), Cs_2CO_3 (70 mg, 0,22 mmol), Xantphos (12 mg, 0,022 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,022 mmol) en dioxano (0,4 mL) se agitó a 100 °C en N_2 durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar **47** (21,5 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 497,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67(s, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 4H).

Ejemplo 48



Etapa 1. *terc*-butildimetil(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)etoxi)silano (48a)

A una solución de **45b** (3 g, 13,38 mmol) e imidazol (1,37 g, 20,08 mmol) en DMF (3 mL) se agregó TBSCl (3,03 g, 20,08 mmol) a r.t. Después de agitar a 30 °C durante 3 h, la reacción se diluyó con HCl 0,2 M (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1) para proporcionar **48a** (3,5 g, 77% de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,53 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Etapa 2. 3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (48b)

A una solución de **48a** (1 g, 2,95 mmol) en THF (10 mL) se agregó LDA (6 mL, 12 mmol, 2 M en THF) gota a gota durante 30 min a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se agregó DMF (0,65 g, 8,86 mmol) a la solución gota a gota a -60 °C. La reacción se agitó durante otras 2 h a -60 °C y se inactivó con una solución acuosa de HCl (10 mL, 2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL*2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **48b** (1 g,

92% de rendimiento) como un aceite amarillo que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3. 3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (48c)

A una solución de **48b** (200 mg, 0,55 mol) en 1,4-dioxano (1 mL) y $NH_3.H_2O$ (1 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (207 mg, 0,55 mmol) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua (4 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a 35 °C para proporcionar **48c** (198 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (48d)

Una mezcla de **48c** (198 mg, 0,55 mmol), metilhidrazina ac. 40% (2 mL) y EtOH (2 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla de reacción se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 2/1) para proporcionar **48d** (70 mg, 33% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,57 min, m/z $(M+H)^+$ = 390,5.

Etapa 5. Metilo 4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (48e)

Una mezcla de **48d** (75 mg, 0,19 mmol), **A2** (54 mg, 0,21 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0,039 mmol), Xantphos (22 mg, 0,039 mol) y Cs_2CO_3 (125 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **48e** (85 mg, 73% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,56 min, m/z $(M+H)^+$ = 608,7.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (48)

A una solución de **48e** (70 mg, 0,12 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (1 mL, 1 M en THF) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (6 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 97/3) para proporcionar **48** (40 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,87 (brs, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 4H).

Etapa 7. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (48A) y Metilo (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-

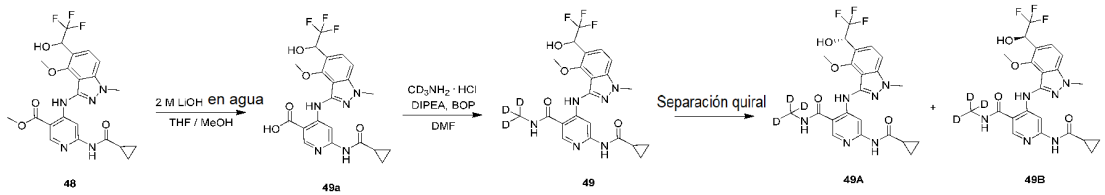
4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (48B)

48 (15 mg, 0,03 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/EtOH = 60/40) para proporcionar **48A** (5,3 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y 48B (5,6 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

48A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,89 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,52-5,39 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 60\40) t_R = 5,08 min.

48B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,51-5,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 60\40) t_R = 6,87 min.

Ejemplo 49



Etapa 1. Ácido 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotínico (49a)

A una solución de **48** (38 mg, 0,077 mmol) en THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se agregó LiOH en agua (0,25 mL, 2 M) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH < 7 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (8 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **49a** (36 mg, en bruto) como un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,4.

Etapa 2. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (49)

A una solución de **49a** (35 mg, 0,073 mmol), clorhidrato de trideuteriometanamina (10 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (38 mg, 0,29 mmol) en DMF (0,5 mL) se le agregó BOP (65 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua helada (4 mL) y se extrajo con EtOAc (7 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **49** (7,3 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 0,92-0,69 (m, 4H).

Etapa 3. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-

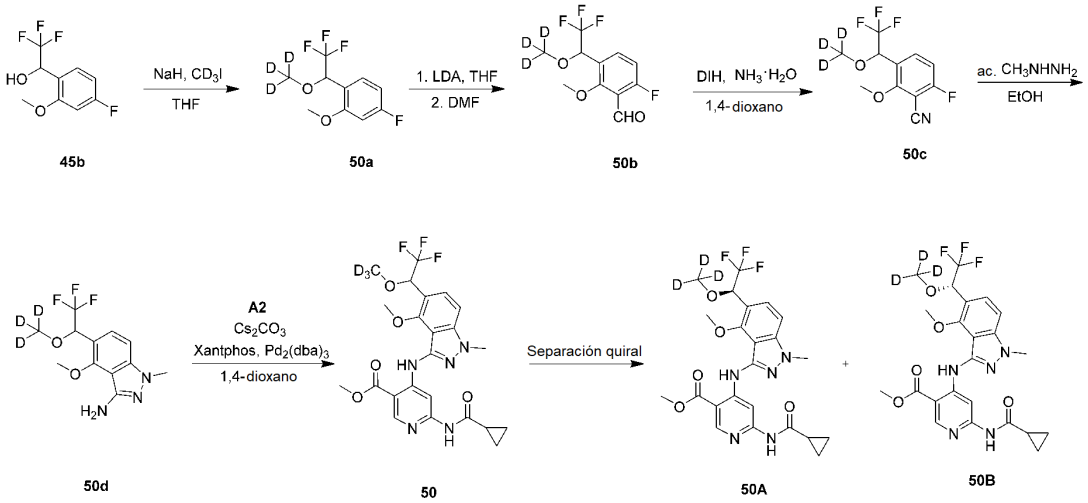
hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (49A) y (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (49B)

49 (135 mg, 0,27 mol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método I, Hex/IPA/DEA = 60/40/0,3) para proporcionar **49A** (40 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **49B** (45,4 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

49A: LC-MS (Método 2) t_R = 0,83 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 0,89-0,75 (m, 4H). HPLC quiral (Método 6, Hex/IPA/DEA = 60/40/0,2) t_R = 9,08 min.

49B: LC-MS (Método 2) t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,57-5,31 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,12-1,91 (m, 1H), 0,99-0,72 (m, 4H). HPLC quiral (Método 6, Hex/IPA/DEA = 60/40/0,2) t_R = 12,84 min.

Ejemplo 50



Etapa 1. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)benceno (50a)

A una solución de **45b** (5 g, 22,31 mmol) en THF (50 mL) se agregó NaH (1,07 g, 26,77 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se agregó CD_3I (9,70 g, 66,92 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agitó a 30 °C durante 3 h. La solución se vertió en agua helada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 30/1) para proporcionar **50a** (5 g, 93% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,46 (m, 1H), 6,7-6,73 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)benceno (50b)

A una solución de **50a** (2,5 g, 10,36 mmol) en THF (20 mL) se agregó LDA (15 mL, 30 mmol, 2 M

en THF) gota a gota a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. Luego se agregó DMF (2,41 mL, 31,09 mmol) a la mezcla a -50 °C y se agitó a -50 °C durante 1 h. La reacción se *inactivó* con sat. NH_4Cl (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a 35 °C para proporcionar **50b** (2 g, bruto) como un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)benzonitrilo (50c)

A una solución de **50b** (400 mg, 1,49 mmol) en $NH_3.H_2O$ (2 mL) y 1,4-dioxano (2 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (567 mg, 1,49 mmol) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La TLC mostró que el material de partida había desaparecido. Se diluyó la mezcla con agua (3 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a 35 °C para proporcionar **50c** (1,6 g, bruto) como un líquido amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-1*H*-indazol-3-amina (50d)

Una mezcla de **50c** (300 mg, 1,13 mmol) y metilhidrazina ac. 40% (1,5 mL) en EtOH (1,5 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **50d** (150 mg, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 293,4.

Etapa 5. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (50)

Una mezcla de **50d** (150 mg, 0,51 mmol), **A2** (131 mg, 0,51 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmol), Xantphos (60 mg, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (335 mg, 1,03 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar **50** (70 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,5.

Etapa 6. Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (50A) y Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (50B)

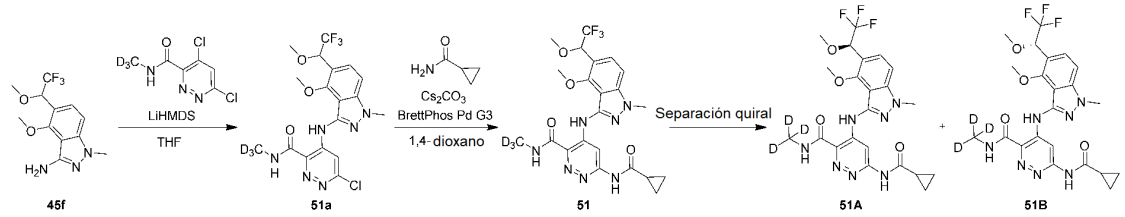
50 (70 mg, 0,14 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex\EtOH = 80\20) para proporcionar **50A** (26 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco y **50B** (25 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco.

50A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz,

1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 0,84-0,80 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA = 80/20) t_R = 12,51 min.

50B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,0 . ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 0,84-0,80 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA = 80/20) t_R = 16,16 min.

Ejemplo 51



Etapa 1. 6-cloro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (51a)

A una solución de **45f** (100 mg, 0,35 mmol) y 4,6-dicloro- *N*-(metil-d_3) piridazin-3-carboxamida (87 mg, 0,41 mmol) en THF (0,8 mL) se agregó LiHMDS (1,4 mL, 1,40 mmol, 1 M en THF) a -40 °C. La reacción se agitó a -40 °C a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (2 mL) y el disolvente orgánico se evaporó. El sólido formado se filtró y la torta de filtrado se secó para proporcionar **51a** (100 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 462,3.

Etapa 2. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (51)

Una mezcla de **51a** (100 mg, 0,22 mmol), ciclopropanocarboxamida (91 mg, 1,08 mmol), BrettPhos Pd G3 (39 mg, 0,043 mmol) y Cs_2CO_3 (141 mg, 0,43 mol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **51** (80 mg, 72% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,31 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,5.

Etapa 3. (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (51A) y (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (51B)

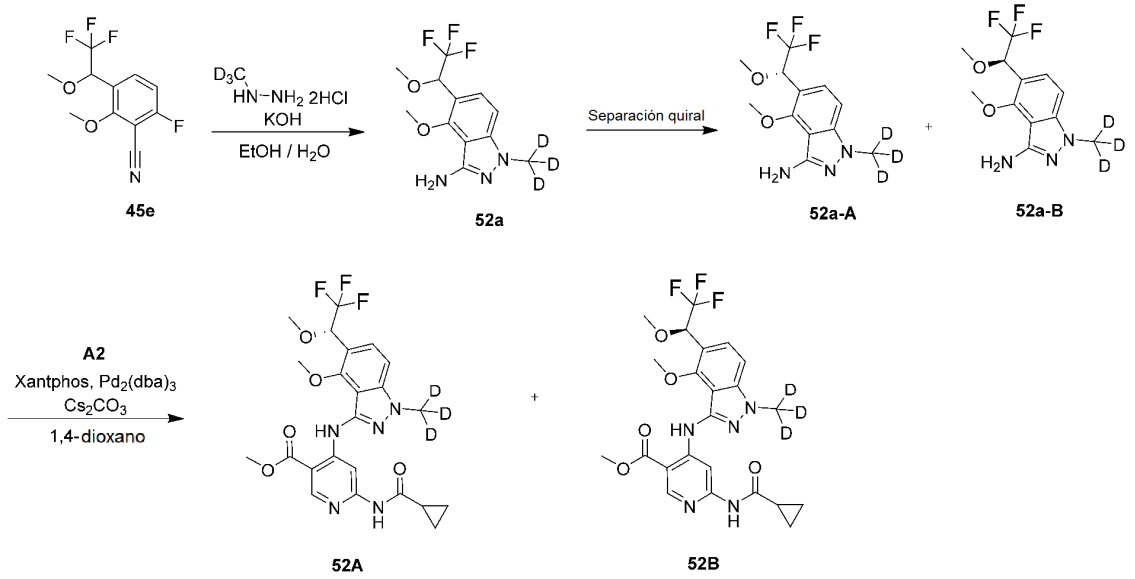
51 (80 mg, 0,16 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método L) para proporcionar **51A** (20 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco y **51B** (12 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco.

51A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 5,32-5,29 (m, 1H), 3,98

(s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 90\10) t_R = 8,65 min.

51B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 5,33-5,27 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 90\10) t_R = 10,33 min.

Ejemplo 52



Etapa 1. 4-Metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-amina (52a)

A una mezcla de clorhidrato de metil-d_3-hidrazina (1:2) (1,50 g, 12,30 mmol) en EtOH/H_2O (0,5 mL/0,1 mL) se agregó KOH (1,34 g, 23,94 mmol) en un baño de hielo. La reacción se agitó a 30 °C durante 30 min. El sólido se separó por filtración. El filtrado se agregó a **45e** (175 mg, 0,66 mmol) y se agitó a 90 °C durante 2 h en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C, HCOOH) para proporcionar el compuesto **52a** (58 mg, 29,8% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,21-5,15 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Etapa 2. (S)-4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-amina (52a-A) y (R)-4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-amina (52a-B)

52a (150 mg, 0,51 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/EtOH = 90/10, 20 mL/min) para proporcionar 52a-A **(**64 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco y 52a-B **(**65 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco.

52a-A: HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 90\10) t_R = 8,63 min.

52a-B: HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 90\10) t_R = 10,32 min.

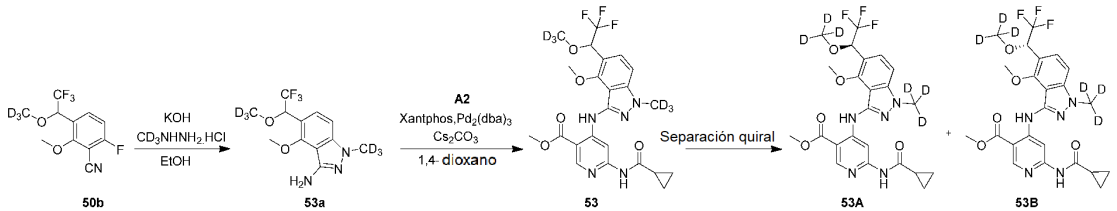
Etapa 3. Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-

metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (52A) y Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (52B)

Una mezcla de **52a-A** (30 mg, 0,10 mmol), **A2** (26 mg, 0,10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,021 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol) y Cs_2CO_3 (67 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el compuesto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **52A** (24,2 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,97 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 5,32-5,27 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 0,88-0,76 (m, 4H). HPLC quiral (Método 7, Hex\IPA = 85\15 tiempo de ejecución de 40 minutos) t_R = 21,74 min.

Una mezcla de **52a-B** (30 mg, 0,10 mmol), **A2** (29 mg, 0,11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,021 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol) y Cs_2CO_3 (67 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el compuesto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **52B** (13,5 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,97 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 5,33-5,27 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 4H). HPLC quiral (Método 7, Hex\IPA = 85\15 tiempo de ejecución de 40 minutos) t_R = 16,91 min.

Ejemplo 53



Etapa 1. 4-(Metoxi-d3)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3))-1H-indazol-3-amina 4-Fluoro-2-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)benceno (53a)

A una solución de CD_3NHNH_2.HCl (700 mg, 5,74 mmol) en EtOH/H_2O (0,5 mL/0,1 mL) se agregó KOH (600 mg, 10,69 mmol) en un baño de hielo y la solución se agitó a 30 °C durante 30 min. El sólido formado se retiró por filtración. El filtrado se agregó a **50b** (500 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **53a** (80 mg, 15% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 3,99 (s, 3H).

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-d3)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3))-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (53)

Una mezcla de **53a** (35 mg, 0,12 mmol), **A2** (36 mg, 0,14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0,02 mmol), Xantphos (14 mg, 0,02 mmol) y Cs_2CO_3 (77 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **53** (39 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,30 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,4.

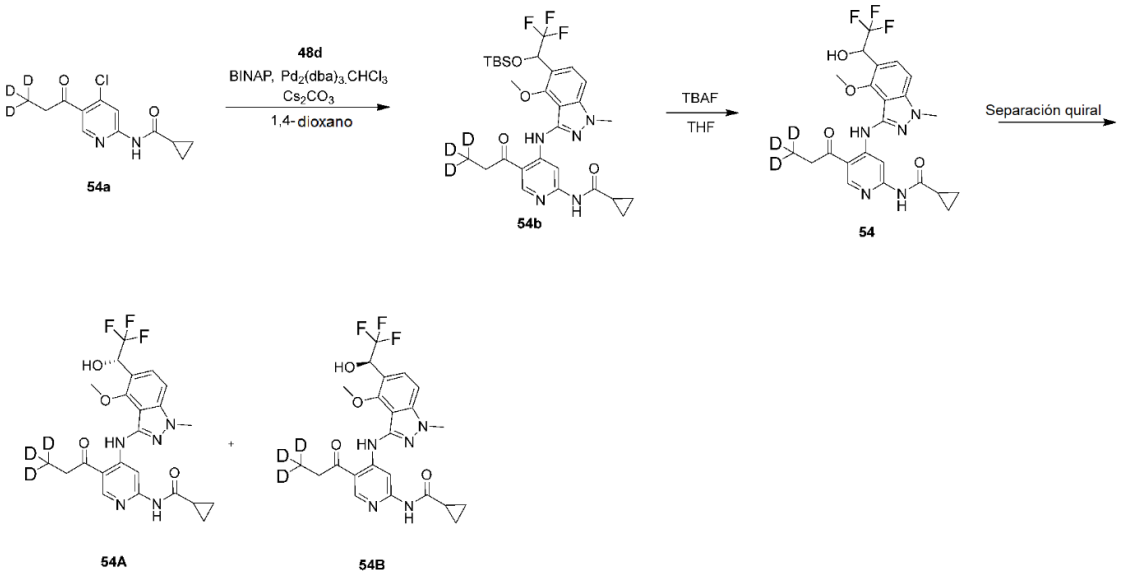
Etapa 3. Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (53A) y Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (53B)

53 (39 mg, 0,07 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/IPA = 80/20) para proporcionar **53A** (13,2 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **53B** (11,6 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

53A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,96 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA = 80/20) t_R = 12,46 min.

53B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,96 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA = 80/20) t_R = 16,09 min.

Ejemplo 54



Etapa 1. N-(4-((5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (54b)

Una mezcla de **54a** (60 mg, 0,235 mmol, WO2020086616, P246), **48d** (110 mg, 0,281 mmol), Cs_2CO_3 (153 mg, 0,469 mmol), $Pd_2(dba)_3$.$CHCl_3$ (24 mg, 0,023 mmol) y BINAP (15 mg, 0,0241 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó durante 4 h a 110 °C en N_2. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **54b** (80 mg, 56% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,66 min, m/z $(M+H)^+$ = 609,6.

Etapa 2. N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (54)

A una solución de **54b** (80 mg, 0,13 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (0,1 mL, 1,0 M en THF) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **54** (30 mg, 46% de rendimiento) como un sólido verde. LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 495,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 10,87 (s,1H), 9,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (brs, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 4H).

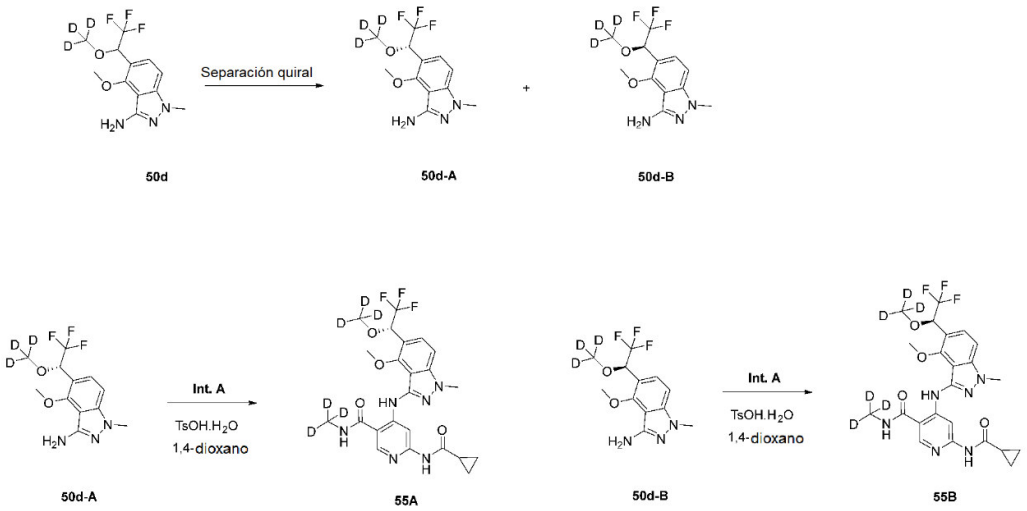
Etapa 3. (S)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (54A) y (R)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (54B)

54 (28 mg, 0,05 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G) para proporcionar **54A** (12,0 mg, 43% de rendimiento) como un sólido verde y **54B** (12,0 mg, 43% de rendimiento) como un sólido verde.

54A: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 495,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 0,85-0,81 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8) t_R = 8,35 min.

54B: LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 495,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 10,87 (s,1H), 9,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 0,85-0,81 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8) t_R = 12,07 min.

Ejemplo 55



Etapa 1. (S)-4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metil-d3))-1H-indazol-3-amina (50d-A) y (R)-4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metil-d3))-1H-indazol-3-amina (50d-B)

50d (320 mg, 1,09 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/EtOH = 90/10) para proporcionar 50d-A **(**130 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco, HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 90\10) t_R = 8,69 min; y **50d-B** (130 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanco, HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 90\10) t_R = 10,39 min.

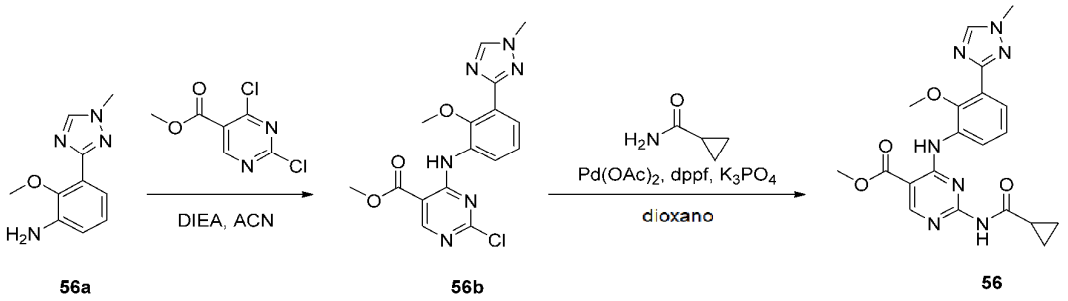
Etapa 2. (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (55A)

Una mezcla de **50d-A** (120 mg, 0,41 mmol), **Int. A** (137 mg, 0,53 mmol) y TsOH.H_2O (8 mg, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se agitó a 100 °C durante 72 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **55A** (24,2 mg, 11,5% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 1) t_R = 1,29 min, m/z $(M+H)^+$ = 513,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 4H). HPLC quiral (Método 5, Hex/EtOH/DEA = 60/40/0,2) t_R = 7,45 min.

Etapa 3. (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (55B)

Una mezcla de **50d-B** (120 mg, 0,41 mmol), **Int. A** (137 mg, 0,53 mmol) y $TsOH.H_2O$ (8 mg, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 96 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar 55B (28,5 mg, 13,6% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 1) t_R = 1,29 min, m/z $(M+H)^+$ = 513,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 4H). HPLC quiral (Método 5, Hex/EtOH/DEA = 60/40/0,2) t_R = 8,07 min.

Ejemplo 56



56a **56b** **56**

Etapa 1. Metilo 2-cloro-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)pirimidina-5-carboxilato (56b)

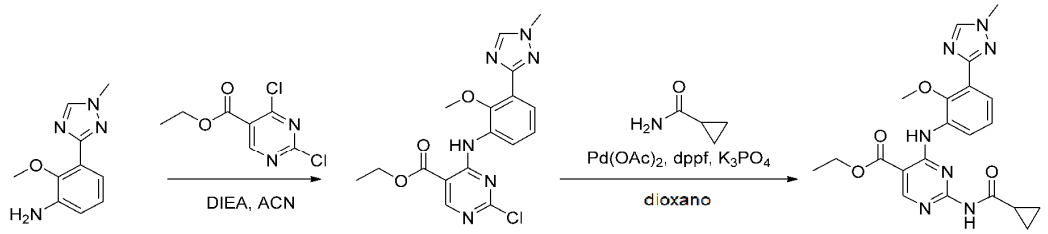
A una solución de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de metilo (264 mg, 1,27 mmol) y **56a** (200 mg, 0,98 mmol) en ACN (8 mL) se le agregó DIEA (190 mg, 1,47 mmol, 0,26 mL), la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (MeOH en DCM es 5%) para proporcionar **56b** (186 mg, 0,50 mmol, 51% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,69 min, m/z $[M+H]^+$ = 375,2.

Etapa 2. Metilo 2-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)pirimidina-5-carboxilato (56)

A una solución de **56b** (70 mg, 0,19 mmol) y ciclopropanocarboxamida (64 mg, 0,75 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (8 mg, 0,037 mmol), dppf (41 mg, 0,075 mmol) y K_3PO_4 (119 mg, 0,56 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), luego se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en MeOH (10 mL) y se filtró para proporcionar **56** (34 mg, 0,081 mmol, 44% de

rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) *δ* 11,14 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,34 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 0,93-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,09 min, m/z $[M+H]^+$ = 424,3.

Ejemplo 57



56a **57a** **57**

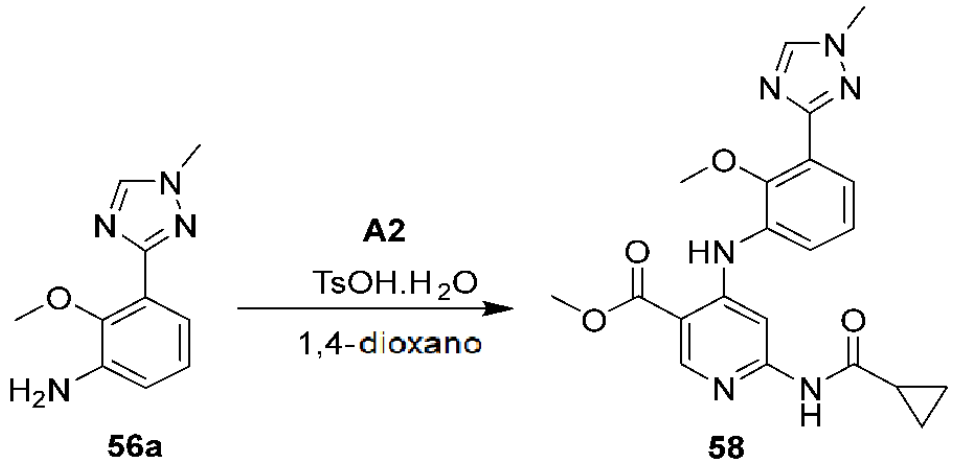
Etapa 1. Etilo 2-cloro-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)pirimidina-5-carboxilato (57a)

A una solución de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (211 mg, 0,95 mmol) y **56a** (150 mg, 0,73 mmol) en ACN (8 mL) se le agregó DIEA (142 mg, 1,10 mmol, 0,19 mL), la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (MeOH en DCM es 5%) para proporcionar **57a** (273 mg, 0,70 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 11,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,96 min, m/z $[M+H]^+$ = 389,2.

Etapa 2. Etilo 2-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)pirimidina-5-carboxilato (57)

A una solución de **57a** (80 mg, 0,21 mmol) y ciclopropanocarboxamida (70 mg, 0,82 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0,041 mmol), dppf (46 mg, 0,082 mmol) y K_3PO_4 (131 mg, 0,62 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), luego se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en MeOH (10 mL) y se filtró para proporcionar **57** (43 mg, 0,098 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,34 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,31 min, m/z $[M+H]^+$ = 438,3.

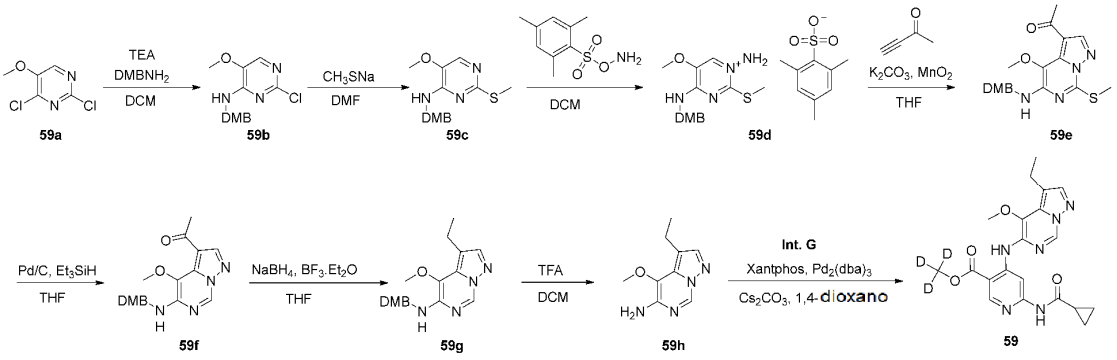
Ejemplo 58



Etapa 1. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)nicotinato (58)

Una mezcla de **A2** (30 mg, 0,12 mmol), **56a** (24 mg, 0,12 mmol) y TsOH·H_2O (9 mg, 0,05 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **58** (13 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 1H), 0,79-0,77 (m, 4H). LC-MS (Método 2) t_R = 0,76 min, m/z $(M+H)^+$ = 423,1.

Ejemplo 59



Etapa 1. 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-metoxipirimidin-4-amina (59b)

A una solución de **59a** (25,00 g, 139,66 mmol) en DCM (250 mL) se agregó TEA (28,26 g, 279,32 mmol) y (2,4-dimetoxifenil) metanamina (22,18 g, 132,68 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (150 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar **59b** (32,06 g, 74% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Etapa 2. *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-5-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (59c)

Una mezcla de **59b** (12,00 g, 38,74 mmol) y MeSNa (4,07 g, 58,11 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar 59c (4,3 g, 35% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (Método 3) t_R = 0,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 322,3.

Etapa 3. 1-Amino-4-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-5-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-1-ium 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (59d)

A una solución de **59c** (5,56 g, 17,30 mmol) en DCM (13 mL) se agregó *O*-(mesitilsulfonil) hidroxilamina (3,72 g, 17,30 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La suspensión se filtró y la torta de filtro se secó para proporcionar **59d** (2,2 g, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (Método 3) t_R = 0,97 min, m/z M^+ = 337,3.

Etapa 4. 1-(5-((2,4-Dimetoxibenzil)amino)-4-metoxi-7-(metiltio)pirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)etanona (59e)

A una solución de **59d** (1,5 g, 4,45 mmol) y but-3-in-2-ona (363 mg, 5,33 mmol) en THF (15 mL) se agregó MnO_2 (580 mg, 6,67 mmol) y K_2CO_3 (922 mg, 6,67 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 35 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se filtró. Se diluyó el filtrado con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 2/1) para proporcionar **59e** (330 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (Método 3) t_R = 1,24 min, m/z $(M+H)^+$ = 403,3.

Etapa 5. 1-(5-((2,4-Dimetoxibenzil)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-3-il)etanona (59f)

Una mezcla de **59e** (320 mg, 0,79 mmol) y Pd/C (45 mg, 10% en peso humedecido en 50% de agua) en Et_3SiH (3 mL) y THF (3 mL) se agitó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/EtOAc = 3/1) para proporcionar **59f** (97 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (Método 3) t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 357,3.

Etapa 6. *N*-(2,4-dimetoxibenzil)-3-etil-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-amina (59g)

A una solución de **59f** (95 mg, 0,27 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (10 mg, 0,27 mmol) y $BF_3.Et_2O$ (76 mg, 0,53 mmol) en baño de hielo-agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en agua helada (2 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **59g** (44 mg, 48% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (Método 3) t_R = 1,30 min, m/z $(M+H)^+$ = 343,4.

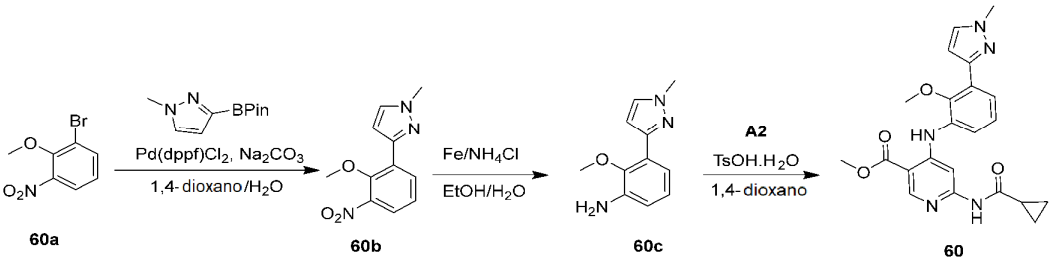
Etapa 7. 3-Etil-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-amina (59h)

Una mezcla de **59g** (42 mg, 0,12 mmol) en TFA/DCM (0,4 mL/1,2 mL) se agitó a 8 °C durante 30 min. El solvente se eliminó. El residuo se diluyó con DCM (1 mL), se ajustó a pH > 7 con NH_3/1,4-dioxano (2 mL, 2 M). Luego, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **59h** (14 mg, 59% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (Método 3) t_R = 1,09 min, m/z $(M+H)^+$ = 193,0.

Etapa 8. Metil-*d*$_3$ 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-etil-4-metoxipirazolo[1,5-*c*]pirimidin-5-il)amino)nicotinato (59)

Una mezcla de **59h** (10 mg, 0,05 mmol), **Int G** (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0,01 mmol), Xantphos (6 mg, 0,01 mol) y Cs_2CO_3 (34 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **59** (3 mg, 14% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,90 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,82 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,82-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,89 min, m/z $(M+H)^+$ = 414,1.

Ejemplo 60



Etapa 1. 3-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1-metil-1*H*-pirazol (60b)

Una mezcla de **60a** (223 mg, 0,96 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (200 mg, 0,96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (70,3 mg, 96,12 µmol) y Na_2CO_3 (204 mg, 1,92 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) en un tubo sellado de 10 mL se agitó a 80 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 5/1) para proporcionar **60b** (200 mg, 89% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 234,2.

Etapa 2. 2-Metoxi-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)anilina (60c)

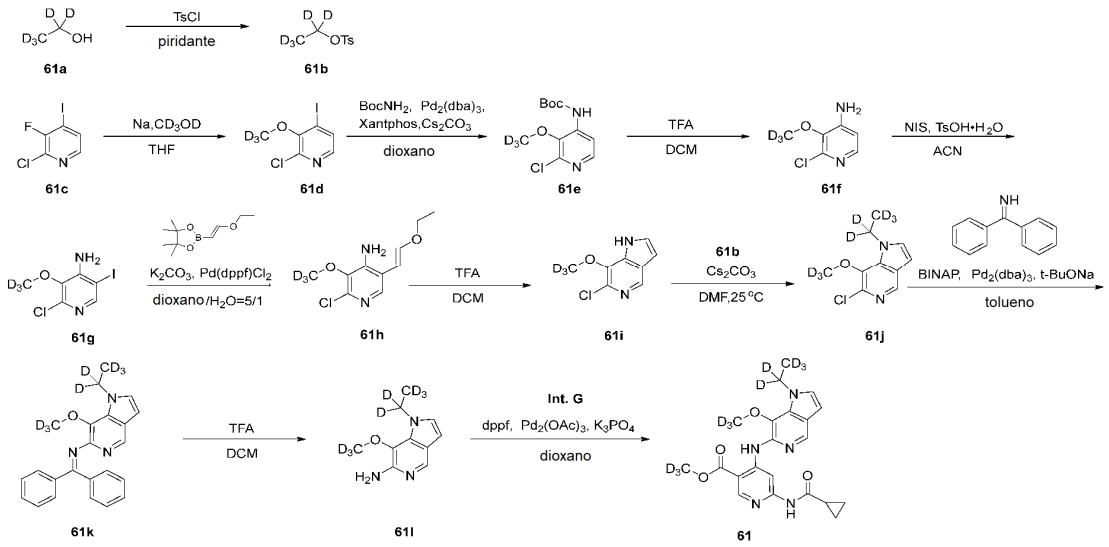
Una mezcla de **60b** (200 mg, 0,858 mmol), hierro en polvo (239 mg, 4,29 mmol) y NH_4Cl (459 mg,

8,58 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, el sólido se retiró por filtración cuando estaba caliente y se lavó con EtOH (10 mL). El filtrado combinado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar **60c** (130 mg, 75% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 204,2.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil)amino)nicotinato (60)

Una mezcla de **A2** (50 mg, 196,3 µmol), **60c** (43,9 mg, 215,97 µmol) y TsOH·H_2O (14,9 mg, 78,53 µmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **60** (35 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (dd *J* = 6,8, 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 1H), 0,79-0,77 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 422,1.

Ejemplo 61



Etapa 1. Etil-d_5 4-metilbencenosulfonato (61b)

Una solución de **61a** (3,00 g, 59 mmol), TsCl (11,19 g, 59 mmol) y TEA (11,88 g, 117 mmol, 16,3 mL) en DCM (30 mL) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con DCM (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc en PE es 2-20%) para proporcionar **61b (**3,00 g, 25% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Etapa 2. 2-cloro-4-yodo-3-(metoxi-d_3) piridina (61d)

La solución de Na (0,89 g, 0,039 mol) en CD_3OD (10 mL) se agitó a 25 °C durante 3 h. A una

solución de **61c** (10 g, 0,039 mol) en THF (100 mL) se agregó la solución de CD_3ONa. Se agitó la mezcla a 45 ºC durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL), luego se extrajo con EA (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **61d** (10,0 g, en bruto). Se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,98 min, m/z $[M+H]^+$ =273,0.

Etapa 3. *terc*-butilo (2-cloro-3-(metoxi-d_3) piridin-4-il) carbamato (61e)

Una solución de **61d** (10,00 g, 37 mmol), $BocNH_2$ (6,45 g, 55 mmol), Xantphos (2,12 g, 4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,66 g, 4 mmol) y Cs_2CO_3 (35,87 g, 111 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó a 80 °C durante 6 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL), luego se extrajo con EA (100 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **61e** (5 g, en bruto). Se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 2,75 min, m/z $[M+H]^+$ = 262,1.

Etapa 4. 2-cloro-3-(metoxi-d_3) piridin-4-amina (61f)

A una solución de **61e** (10,00 g, 37 mmol) en DCM (80 mL) se le agregó TFA (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se ajustó a pH = 7 con sat. ac. $NaHCO_3$, extraído con DCM (50 mL*3), secado sobre Na_2SO_4 y concentrado. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc en PE es 2-20%) para proporcionar **61f** (3,90 g, 63% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,27 min, m/z $[M+H]^+$ = 161,6.

Etapa 5. 2-cloro-5-yodo-3-(metoxi-d_3) piridin-4-amina (61g)

Una solución de **61f** (3,00 g, 19 mmol), $TsOH·H_2O$ (0,35 g, 2 mmol) y NIS (6,28 g, 28 mmol) en ACN (30 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EA (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc en PE es 1-20%) para proporcionar **61g** (3,00 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,34 (s, 2H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 2,47 min, m/z $[M+H]^+$ = 288,0.

Etapa 6. (*E*)-2-cloro-5-(2-etoxivinil)-3-(metoxi-d_3) piridin-4-amina (61h)

A una solución de **61g** (3,00 g, 11 mmol) en dioxano/H_2O = 5/1 (30 mL) se agregó 2-[(*E*)-2-etoxietenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,47 g, 13 mmol), K_2CO_3 (4,31 g, 31 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,76 g, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 60 ºC en una atmósfera de N_2. Se inactivó la mezcla con agua (50 mL), se extrajo con EA (50 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc en PE es 10-20%) para proporcionar **61h** (1,4 g, 58% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,76

(d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 1,25 (t, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,56 min, m/z $[M+H]^+$ = 232,1.

Etapa 7. 6-cloro-7-(metoxi-*d*$_3$)-1*H*-pirrolo [3,2-*c*] piridina (61i)

A una solución de **61h** (1,40 g, 6 mmol) en DCM (16 mL) se le agregó TFA (4 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se ajustó a pH = 7 con sat. ac. $NaHCO_3$, extraído con DCM (30 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar **61i** (1,10 g, bruto) como un sólido amarillo. Se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,57 min, m/z $[M+H]^+$ = 185,6.

Etapa 8. 6-cloro-1-(etil-*d*$_5$)-7-(metoxi-*d*$_3$)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*] piridina (61j)

Una solución de **61i** (1,20 g, 7 mmol), **61b** (2,00 g, 10 mmol) y Cs_2CO_3 (4,24 g, 13 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), luego se extrajo con EA (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice column (EtOAc en PE es 2-20%) para proporcionar **61j** (1,00 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,98 min, m/z $[M+H]^+$ = 219,1.

Etapa 9. *N*-(1-(etil-*d*$_5$)-7-(metoxi-*d*$_3$)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*] piridin-6-il)-1,1-difenilmetanimina (61k)

A una solución de **61j** (1,00 g, 5 mmol), difenilmetanimina (2,50 g, 14 mmol) y BINAP (1,15 g, 2 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó $Pd(dba)_3$ (0,84 g, 1 mmol), *t*-BuONa (1,33 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (40 mL) y luego se extrajo con DCM (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **61k** (0,9 g, 54% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 4H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 2,76 min, m/z $[M+H]^+$ = 363,9.

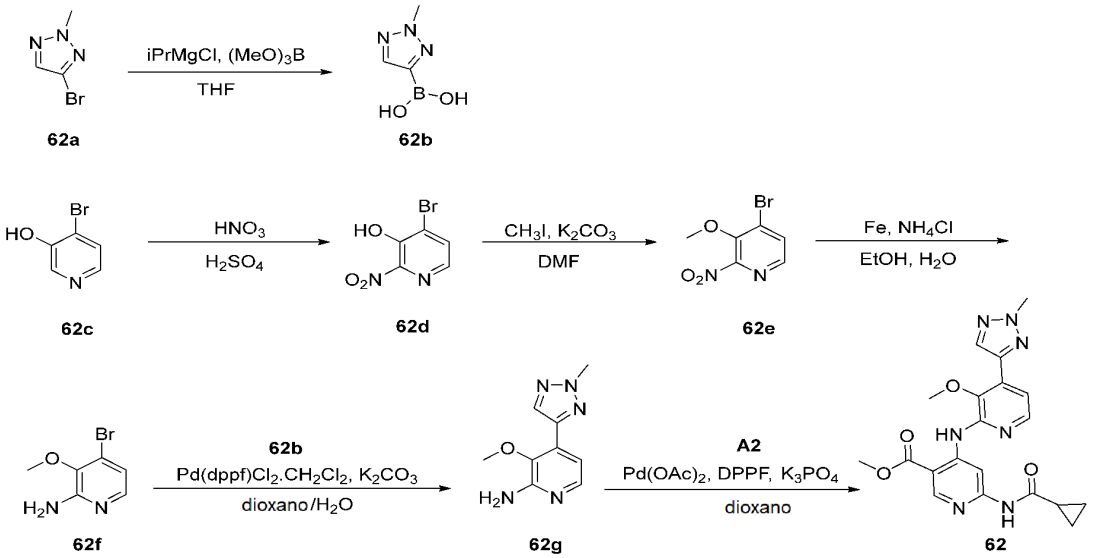
Etapa 10. 1-(Etil-*d*$_5$)-7-(metoxi-*d*$_3$)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*] piridin-6-amina (61l)

A una solución de **61k** (850 mg, 2,34 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se ajustó a pH = 7 con sat. ac. $NaHCO_3$, se extrajo con DCM (30 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar 61l **(**200 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido rojo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,80 min, m/z $[M+H]^+$ = 199,7.

Etapa 11. Metil-*d*$_3$ 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-(etil-*d*$_5$)-7-(metoxi-*d*$_3$)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*] piridin-6-il) amino) nicotinato (61)

A una solución de **61l** (100 mg, 0,502 mmol), **Int G** (129 mg, 0,502 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,051 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó dppf (110 mg, 0,151 mmol), K_3PO_4 (213 mg, 1,004 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL), luego se extrajo con DCM (10 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para proporcionar **61** (14 mg, 7% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 10,81 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,07-2,06 (m, 1H), 0,80-0,78 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,75 min, m/z $[M+H]^+$ = 421,2.

Ejemplo 62



Etapa 1. Ácido (2-Metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)borónico (62b)

A una solución de **62a** (1,5 g, 9,26 mmol) en THF (25 mL) se añadió gota a gota iPrMgCl (2 M en THF, 4,7 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, la temperatura se redujo a -20 °C y se añadió lentamente a la solución borato de trimetilo (1,06 g, 10,19 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h. La solución se agregó a H_2O (30 mL) y el pH se ajustó a 5~6. La solución acuosa se extrajo mediante EA (40 mL*2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **62b** (700 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,35 min, m/z $(M+H)^+$ = 128,0.

Etapa 2. 4-Bromo-2-nitropiridin-3-ol (62d)

La solución de **62c** (3 g, 17,24 mmol) en H_2SO_4 (30 mL) se agitó a -10 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 min, se agregó HNO_3 (7,05 g, 111,88 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó de -10 °C a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se vertió en un hielo triturado (100

g). Después de inactivar completamente, la mezcla se extrajo con EA (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **62d (**2 g, 48% de rendimiento, 90% de pureza) en forma de un sólido amarillo sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,62 min, m/z $(M+H)^+$ = 218,9.

Etapa 3. 4-Bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (62e)

A una solución de **62d** (2 g, 8,22 mmol, 90% de pureza) en DMF (40 mL) se agregó K_2CO_3 (3,41 g, 24,66 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Se agregó yodometano (2,33 g, 16,44 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La solución se agregó a H_2O (30 mL) y se extrajo mediante EA (50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (EA/PE = 1/2) para proporcionar **62e** (1,26 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,49 min, m/z $(M+H)^+$ = 233,0.

Etapa 4. 4-Bromo-3-metoxipiridin-2-amina (62f)

A una solución de **62e** (1,26 g, 5,41 mmol), Fe (1,51 g, 27,04 mmol) en EtOH (16 mL) y H_2O (4 mL) se agregó NH_4Cl (2,89 g, 54,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se filtró y el filtrado se agregó con H_2O (10 mL). La solución se extrajo mediante EA (30 mL*2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **62f** (1 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo t claro sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 203,0.

Etapa 5. 3-Metoxi-4-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (62g)

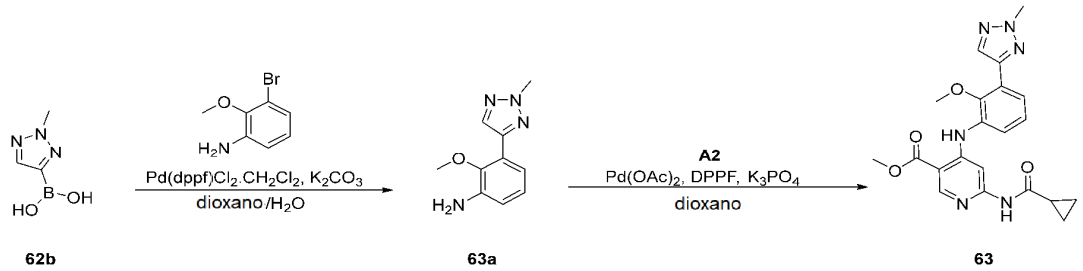
A una solución de **62f** (1 g, 4,93 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 .CH_2Cl_2$ (603 mg, 0,74 mmol), K_2CO_3 (1,70 g, 12,31 mmol) en H_2O (2 mL) y dioxano (10 mL) se agregó **62b** (688 mg, 5,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agregó a H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EA (30 mL*2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (EA/PE = 1/1) para proporcionar **62g** (740 mg, 73% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,43 min, m/z $(M+H)^+$ = 206,1.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)nicotinato (62)

A una solución de **A2** (161 mg, 0,63 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0,095 mmol), dppf (105 mg, 0,19 mmol), K_3PO_4 (336 mg, 1,58 mmol) en dioxano (9 mL) se agregaron **62g** (130 mg, 0,63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agregó a H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EA (40 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **62** (21 mg,

8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,54 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,88-8,81 (brs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 2H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 5,57 min, m/z $(M+H)^+$ = 424,3.

Ejemplo 63



62b **63a** **63**

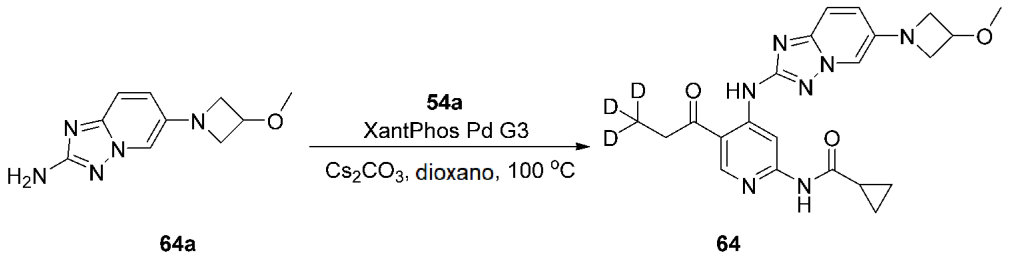
Etapa 1. 2-Metoxi-3-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)anilina (63a)

A una solución de ·3-bromo-2-metoxianilina (300 mg, 1,48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (121 mg, 0,15 mmol), K_2CO_3 (513 mg, 3,71 mmol) en H_2O (2 mL) y dioxano (10 mL) se agregó **62b** (207 mg, 1,63 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agregó a H_2O (15 mL) y se extrajo mediante EA (20 mL*2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar **63a** (230 mg, 76% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 205,1.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)nicotinato (63)

A una solución de **A2** (100 mg, 0,39 mmol), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0,078 mmol), dppf (87 mg, 0,16 mmol), K_3PO_4 (208 mg, 0,98 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó **63a** (80 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agregó a H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EA (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (EA/PE = 1/2) para proporcionar **63** (97 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 5,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 423,4.

Ejemplo 64

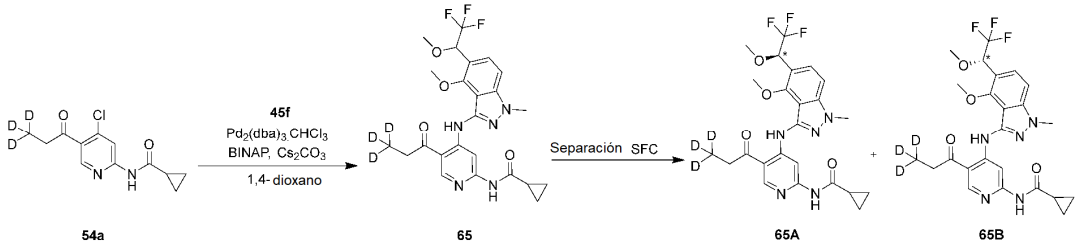


64a 64

Etapa 1. *N*-[4-[[6-(3-metoxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino]-5-(3,3,3-tridauteriopropanoil)-2-piridil]ciclopropanocarboxamida (64)

Una mezcla de **54a** (20 mg, 0,08 mmol), **64a** (19 mg, 0,08 mmol, WO2021170046A1, P28-29), XantPhos Pd G3 (8 mg, 0,008 mmol), Cs_2CO_3 (76 mg, 0,24 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en DCM es 0-8%) y HPLC preparativa adicional (Método E) para proporcionar **64** (7,1 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 7,2 Hz, 6,0 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 8,0 Hz, 4,4 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 5,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 439,2.

Ejemplo 65



54a 65 65A 65B

Etapa 1. *N*-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (65)

Una mezcla de **54a** (60 mg, 0,235 mmol), **45f** (61 mg, 0,211 mmol), Cs_2CO_3 (153 mg, 0,469 mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (24,3 mg, 0,0235 mmol) y BINAP (14,6 mg, 0,0235 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL) se agitó a 110 °C durante 6 h en atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto y se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **65** (22,5 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 11,98 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,07-2,06 (m, 1H), 0,83-0,82 (m, 4H). LCMS (ESI, Método 2): t_R = 0,98 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,2.

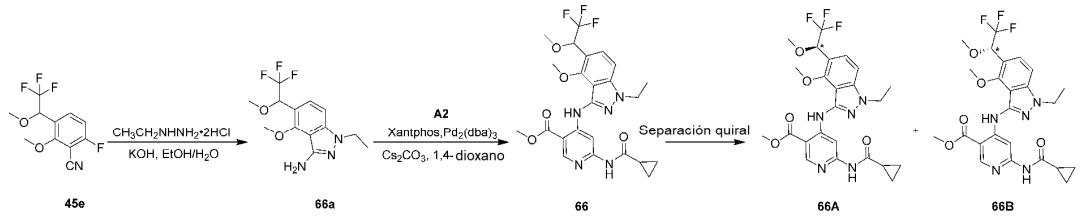
Etapa 2. (*R)-*N*-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d_3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (65A) y (*S**)-*N*-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d_3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (65B)**

65 (20 mg, 0,04 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método J, Hex/EtOH/DEA= 80/20/0,2) para proporcionar **65A** (5,5 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **65B** (7,2 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

65A: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H), 0,84-0,82 (m, 4H). HPLC quiral (Método 7, Hex\EtOH\DEA = 80\20\0,2 tiempo de ejecución de 15 minutos) t_R = 8,92 min.

65B: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,32-5,29 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H), 0,84-0,82 (m, 4H). HPLC quiral (Método 7, Hex\EtOH\DEA = 80\20\0,2 tiempo de ejecución de 15 minutos) t_R = 10,51 min.

Ejemplo 66



Etapa 1. 1-Etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (66a)

A una solución de $C_2H_5NHNH_2 \cdot 2HCl$ (1,99 g, 15,20 mmol) en EtOH/H_2O (7,2 mL, v/v =5/1) se agregó KOH (1,71 g, 30,40 mmol) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 30 min y se filtró, el filtrado se agregó con **45e** (1 g, 3,80 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en un tubo sellado. Luego se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar **66a** (110 mg, 10% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 304,2.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (66)

Una mezcla de **66a** (50 mg, 0,165 mmol), **A2** (46,2 mg, 0,181 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30,2 mg, 0,033

mmol), Xantphos (19,1 mg, 0,033 mmol) y Cs_2CO_3 (107,4 mg, 0,329 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 98/2) para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **66** (40 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,33 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,5.

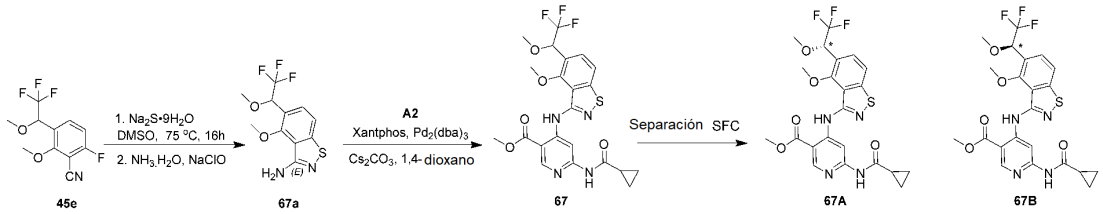
Etapa 3. Metilo (*R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (66A) y Metilo (*S**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (66B)**

66 (40 mg, 0,077 mol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/IPA/DEA = 70/30/0,2) para proporcionar **66A** (12,3 mg, 31% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **66B** (14,6 mg, 37% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

66A: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,32-5,25 (m, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,85-0,77 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA/DEA = 70/30/0,2) t_R = 7,50 min.

66B: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (q, *J* = 6,8 Hz 1H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,86-0,78 (m, 4H). HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA/DEA = 70/30/0,2) t_R = 10,15 min.

Ejemplo 67



Etapa 1. 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-amina (67a)

Una mezcla de **45e** (250 mg, 0,95 mmol), $Na_2S.9H_2O$ (296 mg, 1,23 mmol) y DMSO (4 mL) en un tubo sellado se agitó a 75 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución de hipoclorito de sodio (2 mL) a hidróxido de amonio (2 mL) en un baño de agua helada. A esto se agregó la solución de reacción anterior gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 min en un baño de hielo-agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Mehod A) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA =

10/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto **67a** (80 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-il)amino)nicotinato (67)

Una mezcla de **67a** (30 mg, 0,102 mmol), **A2** (28,8 mg, 0,113 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,8 mg, 0,021 mmol), Xantphos (11,9 mg, 0,021 mmol) y Cs_2CO_3 (66,9 mg, 0,205 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **67** (16 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 0,95-0,79 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,1.

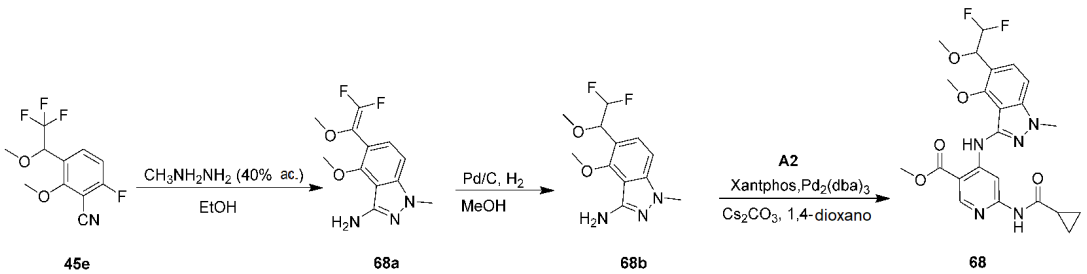
Etapa 3. Metilo (*S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-il)amino)nicotinato (67A) y Metilo (*R**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-il)amino)nicotinato (67B)**

67 (16 mg, 0,0313 mmol) se separó mediante HPLC quiral (Método M) para proporcionar **67A** (1,9 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco y 67B (3,2 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco.

67A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,0. HPLC quiral (Método 11): t_R = 15,07 min.

67B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 0,91-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,0. HPLC quiral (Método 11): t_R = 19,39 min.

Ejemplo 68



Etapa 1. 5-(2,2-Difluoro-1-metoxivinil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (68a)

Una mezcla de **45e** (2,0 g, 7,6 mmol) y solución de metilhidrazina (14 ml, 40% en agua) y EtOH (7 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (18 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar el compuesto bruto **68a** (230 mg, ~20-30% de pureza) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 270,4.

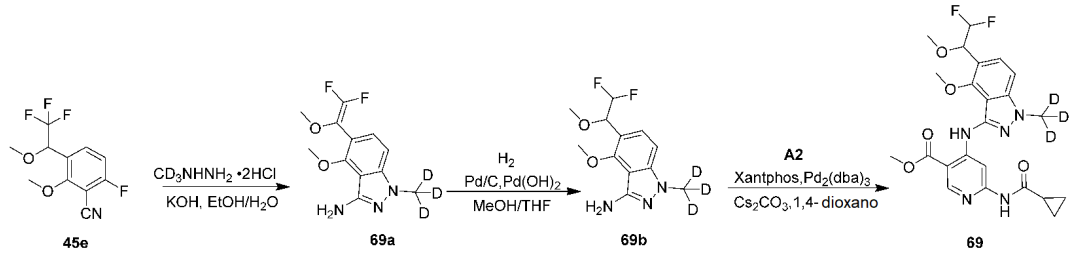
Etapa 2. 5-(2,2-Difluoro-1-metoxietil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (68b)

Una mezcla de **68a** (230 mg, 0,85 mmol), Pd/C (23 mg, 10% de paladio sobre carbono humedecido con 50% de agua) en MeOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de H_2 (1 atm). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A, NH_4HCO_3) para proporcionar **68b** (20 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 272,2.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxietil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (68)

Una mezcla de **68b** (28,1 mg, 103,7 µmol), **A2** (29,1 mg, 114,1 mmol), Cs_2CO_3 (67,6 mg, 207,2 µmol), Xantphos (12,0 mg, 20,74 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (19,0 mg, 20,74 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A, NH_4HCO_3) para proporcionar **68** (5,0 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (td, *J* = 55,2, 4,4 Hz,1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,86-0,79 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 490,1.

Ejemplo 69



Etapa 1. 5-(2,2-Difluoro-1-metoxivinil)-4-metoxi-1-(metil-d_3)-1*H*-indazol-3-amina (69a)

A una mezcla de hidrazina, metil-d_3-, clorhidrato (1:2) (1,50 g, 12,30 mmol, CAS: 20165-35-9) en EtOH/H_2O (0,5 mL/0,1 mL) se agregó KOH (1,34 g, 23,94 mmol) en un baño de hielo y se agitó a 30 °C durante 30 min. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se agregó **45e** (175 mg, 0,66 mmol) y se agitó a 90 °C durante 2 h en un tubo sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar el compuesto **69a** (15 mg, 8% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,16 min, m/z

$(M+H)^+$ = 273,4.

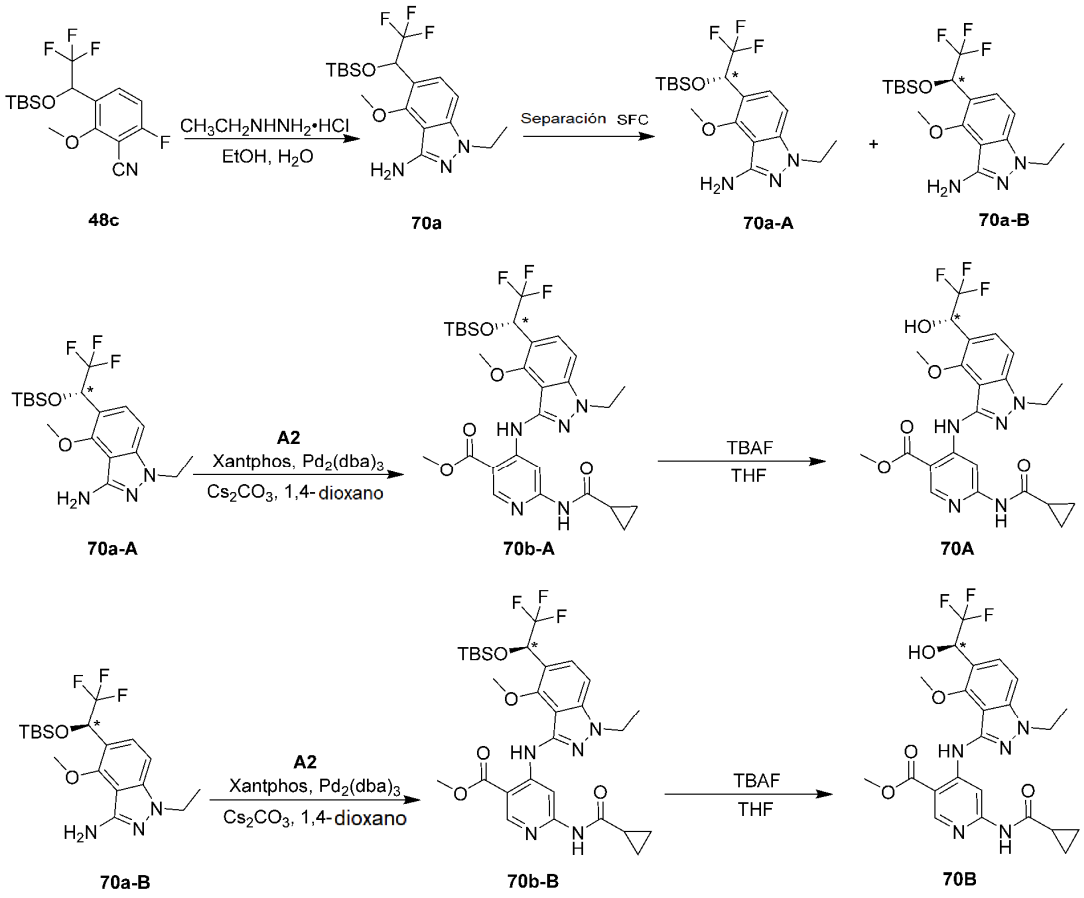
Etapa 2. 5-(2,2-Difluoro-1-metoxietil)-4-metoxi-1-(metil-*d*$_3$)-1*H*-indazol-3-amina (69b)

Una mezcla **de 69a** (15 mg, 55,05 µmol), Pd/C (5 mg, 10% de paladio sobre carbono humedecido con 50% de agua) y $Pd(OH)_2$ (5 mg) en MeOH (0,5 mL) y THF (1 mL) se agitó a 40 °C durante 16 h en atmósfera de H_2 (1 atm). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **69b** (10 mg, 67% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 275,3.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxietil)-4-metoxi-1-(metil-*d*$_3$)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (69)

Una mezcla de **69b** (25 mg, 0,0912 mmol), **A2** (25,5 mg, 0,100 mmol), Cs_2CO_3 (59,4 mg, 0,182 mmol), Xantphos (10,6 mg, 0,0182 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (16,7 mg, 0,0182 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC *preparativa* (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el compuesto en bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **69** (14,9 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (td, *J* = 55,2, 4,4 Hz,1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 0,89-0,76 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 493,1.

Ejemplo 70



Etapa 1. 5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-amina (70a)

A una solución de $CH_3CH_2NHNH_2 \cdot HCl$ (5,86 g, 44,03 mmol) en EtOH/H_2O (15/5 mL) se agregó KOH (4,94 g, 88,05 mmol) a 0 ºC y se agitó a 25 ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró, al filtrado se agregó **48c** (2 g, 5,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 4 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **70a** (230 mg, 10% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,97-5,80 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,61 min, m/z $(M+H)^+$ = 404,3.

Etapa 2. (*S)-5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-amina (70a-A) y (*R**)-5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-amina (70a-B)**

70a (230 mg, 0,14 mmol) se clasificó por separado mediante Chiral-HPLC (Método H, Hex/IPA = 98/2, Velocidad de flujo: 25 mL/min) para proporcionar **70a-A** (80 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco y **70a-B** (80 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. **70a-A** HPLC quiral

(Método 7, Hex/IPA = 98/2): t_R = 8,68 min. **70a-B** HPLC quiral (Método 7, Hex/IPA = 98/2): t_R = 9,68 min.

Etapa 3. Metilo (*S)-4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (70b-A) y Metilo (*R**)-4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (70b-B)**

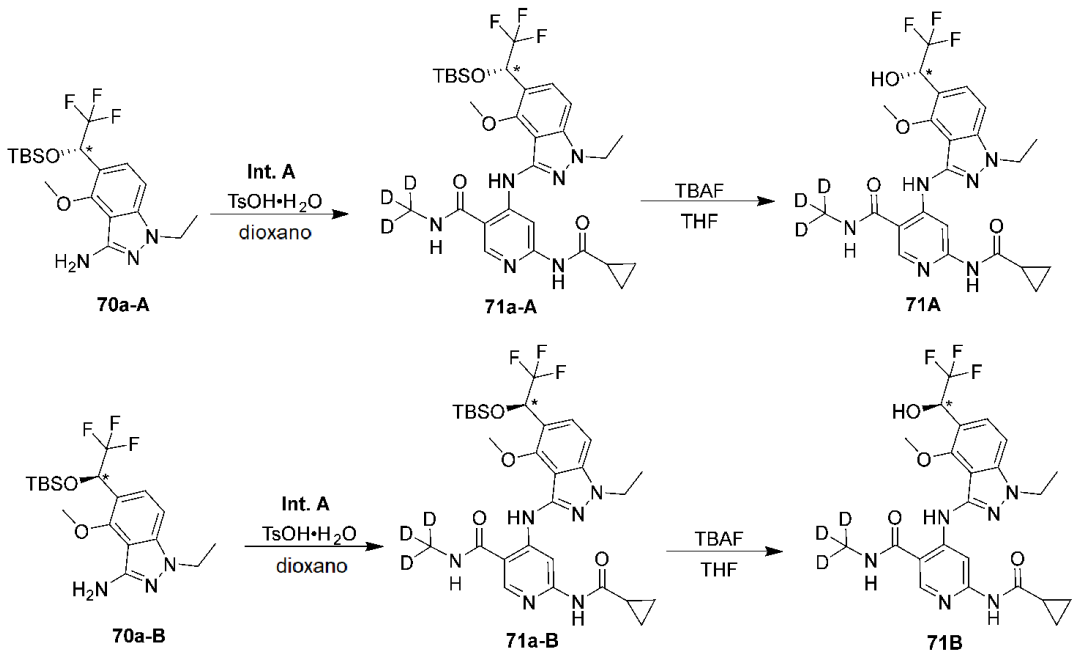
Una mezcla de **70a-A** (30,0 mg, 74,35 µmol) o 70a-B (30,0 mg, 74,35 µmol), **A2** (22,7 mg, 89,22 µmol), Cs_2CO_3 (48,5 mg, 148,69 µmol), Xantphos (8,60 mg, 14,87 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (13,6 mg, 14,87 µmol) en 1,4-dioxano (0,4 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar 70b-A **(**35 mg, 76% de rendimiento) o **70b-B** (40 mg, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo. **70b-A**: LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,69 min, m/z $(M+H)^+$ = 622,5. **70b-B**: LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 622,5.

Etapa 4. Metilo (*S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (70A) y Metilo (*R**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (70B)**

A una solución de **70b-A** (35,0 mg, 56,30 µmol) en THF (0,5 mL) se agregó TBAF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (1 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **70A** (19,5 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,91 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,84(d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,83-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,1. HPLC quiral (Método 6, Hex/EtOH/DEA = 80/20/0,2): t_R = 7,67 min.

A una solución de **70b-B** (40,0 mg, 64,34 µmol) en THF (0,3 mL) se agregó TBAF (0,3 mL, 1,0 M en THF, 0,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (1 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **70B** (20,5 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87(s, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,83-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,1. HPLC quiral (Método 6, Hex/EtOH/DEA = 80/20/0,2): t_R = 9,14 min.

Ejemplo 71



Etapa 1. (*S)-4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (71a-A) y (*R**)-4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-1-etil-4-metoxi-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (71a-B)**

A una solución de **70a-A** (45 mg, 0,112 mmol) e **Int. A** (34,4 mg, 0,134 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó TsOH·H_2O (2,1 mg, 11,2 µmol) y se agitó a 110 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **71a-A** (50 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,77 min, m/z $(M+H)^+$ = 624,5.

A una solución de **70a-B** (50 mg, 123,9 µmol) e **Int. A** (38,2 mg, 0,148 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó TsOH·H_2O (2,4 mg, 12,39 µmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **71a-B** (60 mg, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,77 min, m/z $(M+H)^+$ = 624,3.

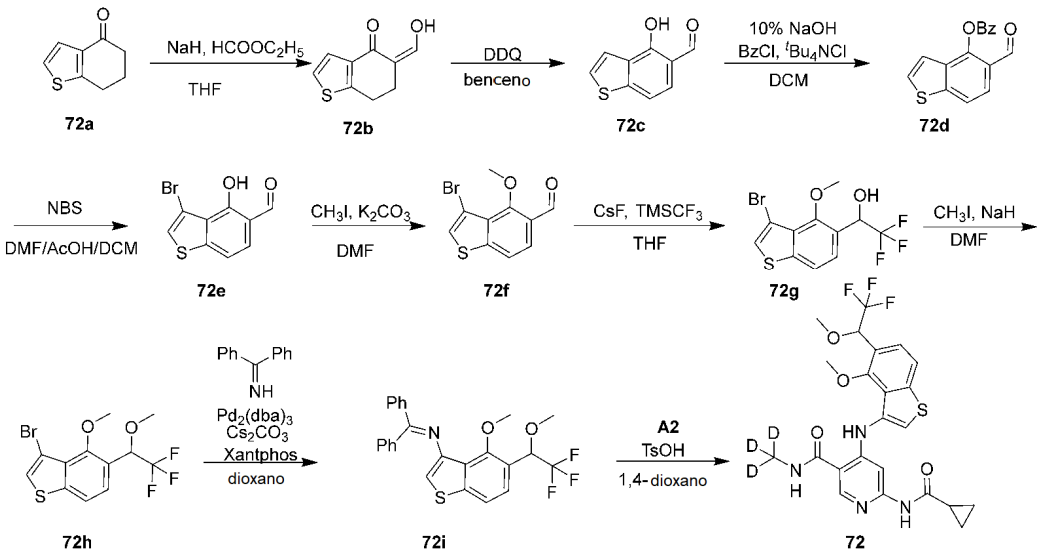
Etapa 2. (*S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (71A) y (*R**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (71B)**

A una solución de **71a-A** (50 mg, 80,16 µmol) en THF (0,5 mL) se agregó TBAF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O (1 mL), se extrajo con EtOAc (1 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **71A** (18,1 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 10,73

(s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,45-5,43 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,81-0,79 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,2. HPLC quiral (Método 7, Hex/EtOH/DEA = 70/30/0,2): t_R = 5,33 min.

A una solución de **71a-B** (60 mg, 96,19 µmol) en THF (0,5 mL) se agregó TBAF (0,3 mL, 1,0 M en THF, 0,3 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O (3 mL), se extrajo con EtOAc (6 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **71B** (27,1 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,81-0,79 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,2. HPLC quiral (Método 7, Hex/EtOH/DEA = 70/30/0,2): t_R = 7,02 min.

Ejemplo 72



Etapa 1. 6,7-Dihidrobenzo[*b*]tiofen-5(4*H*)-ilidano-metanol (72b)

A una suspensión de NaH (7,1 g, 295,6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (630 mL) se agregó $HCOOC_2H_5$ (21,88 g, 295,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C y luego se agregó una solución de **72a** (9 g, 59,1 mmol) en THF (630 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se inactivó con 1 mol/L de HCl para ajustar a pH = 2, y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para proporcionar **72b** (9,5 g, 89% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,97 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H).

Etapa 2. 4-hidroxibenzo[b]tiofeno-5-carbaldehide (72c)

Una mezcla de **72b** (5 g, 27,7 mmol) y DDQ (7,56 g, 33,29 mmol) en benceno (60 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con 10 *mL de sat.* $NaHCO_3$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **72c** (3,2 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Etapa 3. 5-Formilbenzo[*b*]tiofen-4-ilo benzoato (72d)

A una solución de 72c (2,1 g, 11,78 mmol), 10% ac. Se agregó cloruro de benzoilo (2,48 g, 17,68 mmol) a 0 °C a NaOH (3,7 mL, 11,7 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (327,5 mg, 1,18 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM (30 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc=10/1) para proporcionar **72d** (3 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,22 (s, 1H), 8,25-8,23 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

Etapa 4. 3-Bromo-4-hidroxibenzo[*b*]tiofeno-5-carbaldehide (72e)

Una mezcla de **72d** (380,0 mg, 1,35 mmol) y NBS (838,5 mg, 4,71 mmol) en DMF/AcOH/DCM (3 mL, v/v/v = 1/1/1) se agitó a 75 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **72e** (300 mg, 87% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,53 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H).

Etapa 5. 3-Bromo-4-metoxibenzo[*b*]tiofeno-5-carbaldehide (72f)

A una mezcla de **72e** (300,0 mg, 1,17 mmol) y K_2CO_3 (322,5 mg, 2,33 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó CH_3I (329,0 mg, 2,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **72f** (100 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,57 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,13 (s, 3H).

Etapa 6. 1-(3-Bromo-4-metoxibenzo[*b*]tiofen-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (72g)

A una solución de **72f** (100 mg, 0,369 mmol) y $TMSCF_3$ (104,8 mg, 0,738 mmol) en THF (2 mL) se agregó CsF (56 mg, 0,368 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Se agregó 1 mol/L de HCl (2 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con sat. $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar **72g** (95,0

mg, 86% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 7. 3-Bromo-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil) benzo[*b*]tiofeno (72h)

A una solución de **72g** (95 mg, 0,278 mmol) y CH_3I (79,1 mg, 0,557 mmol) en DMF (1 mL) se agregó lentamente NaH (22,3 mg, 0,556 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h y se vertió en agua con hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL*2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar **72h** (80,0 mg, 81% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,21-5,19 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

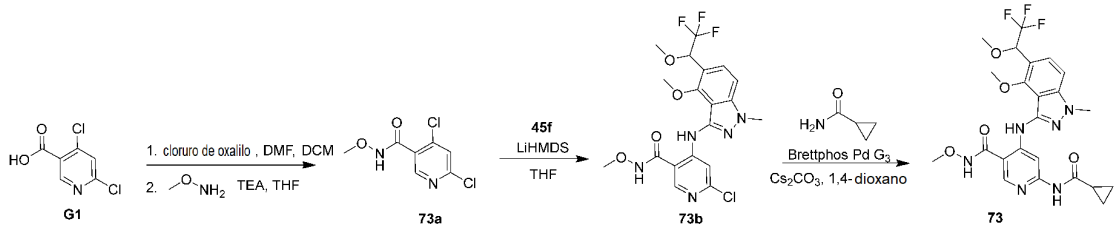
Etapa 8. *N*-(4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[b]tiofen-3-il)-1,1-difenilmetanimina (72i)

Una mezcla de **72h** (80,0 mg, 0,225 mmol), difenilmetanimina (122,5 mg, 0,677 mmol), Xantphos (13,0 mg, 0,0225 mmol), Cs_2CO_3 (146,8 mg, 0,450 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20,6 mg, 0,0225 mmol) en 1,4 -dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **72i** (100,0 mg, 98% de rendimiento) como un aceite verde. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,71 min, m/z $(M+H)^+$ = 456,2.

Etapa 9. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*b*]tiofen-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (72)

Una mezcla de **72i** (75,0 mg, 0,165 mmol), **Int. A** (42,3 mg, 0,165 mol) y TsOH (2,8 mg, 0,0165 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **72** (10 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 0,77-0,75 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 1): t_R = 1,35 min, m/z $(M+H)^+$ = 512,1.

Ejemplo 73



Etapa 1. 4,6-Dicloro-*N*-metoxinicotinamida (73a)

A una solución de **G1** (500 mg, 2,60 mmol) y DMF (9,5 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de oxalilo (727 mg, 5,73 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró para proporcionar un producto bruto. Una mezcla de clorhidrato de *O* -metilhidroxilamina

(435 mg, 5,21 mmol) y KOH (292 mg, 5,21 mmol) en THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se enfrió a 0 ºC. A la solución se agregó TEA (1,05 g, 10,42 mmol, 1,45 mL), seguido de una solución del crudo anterior en 2 mL de THF. Se agitó la reacción a 0 °C durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con DCM (5 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH= 40/1) para proporcionar **73a** (404 mg, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H),3,74 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 221,0.

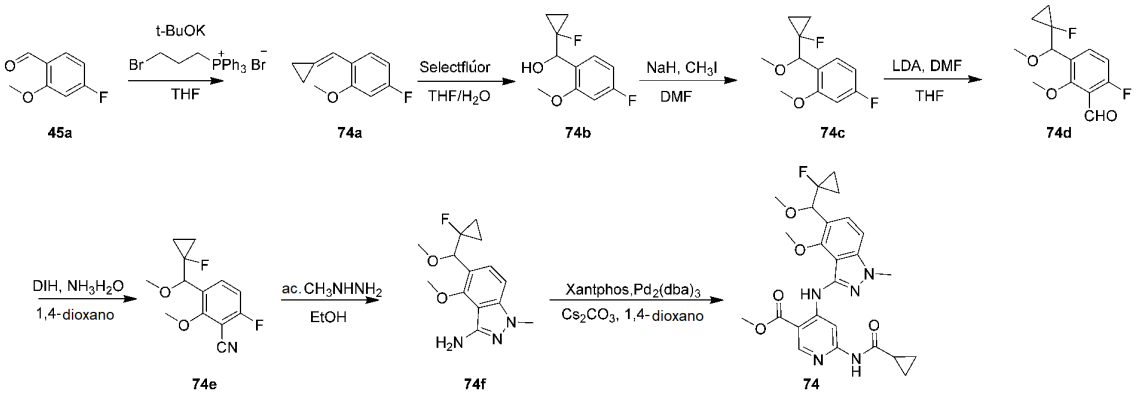
Etapa 2. 6-cloro-*N*-metoxi-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinamida (73b)

A una solución de **45f** (50 mg, 0,173 mmol) y **73a** (38,2 mg, 0,173 mmol) en THF (0,4 mL) se agregó LiHMDS (0,7 mL, 0,7 mmol, 1 M en THF) a -60 ºC. La mezcla de reacción se agitó de -40 °C a 25 °C durante 4 h y se inactivó con H_2O (2 mL). La capa orgánica se evaporó, el sólido formado se recogió por filtración. La torta de filtrado se secó para proporcionar **73b** (70 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 474,2.

Etapa 3. 6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-metoxi-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinamida (73)

Una mezcla de **73b** (75 mg, 0,158 mmol), ciclopropanocarboxamida (67,4 mg, 0,791 mmol), Cs_2CO_3 (103,1 mg, 0,317 mmol) y BrettPhos Pd G3 (28,7 mg, 0,0317 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **73** (10,5 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H), 0,86-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 523,1.

Ejemplo 74



Etapa 1. 1-(ciclopropilidanometil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (74a)

A una solución de bromuro de (3-bromopropil)trifenilfosfonio (9,94 g, 21,41 mmol) en THF (42 mL) se agregó gota a gota una solución de ^{t}BuOK (4,80 g, 42,82 mmol) en THF (42 mL) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se agregó una solución de **45a** (3,0 g, 19,46 mmol) en THF (30 mL) a la mezcla de reacción a 10 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE) para proporcionar **74a** (1,32 g, 38% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H).

Etapa 2. (4-Fluoro-2-metoxifenil)(1-fluorociclopropil)metanol (74b)

A una solución de **74a** (1,32 g, 7,41 mmol) en THF (11 mL) y H_2O (3 mL) se agregó selectfluor (5,25 g, 14,81 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con H_2O (12 mL). La capa orgánica se concentró a 35 °C a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para proporcionar **74b** (1,3 g, 82% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,43 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 18,0, 5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,01-0,77 (m, 2H), 0,76-0,65 (m, 1H), 0,64-0,52 (m, 1H).

Etapa 3. 4-Fluoro-1-((1-fluorociclopropil)(metoxi)metil)-2-metoxibenceno (74c)

A una solución de **74b** (1,4 g, 6,54 mmol) en DMF (14 mL) se agregó NaH (314 mg, 7,84 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó CH_3I (928 mg, 6,54 mmol) a la mezcla y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agregó a agua helada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró a 35 °C a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **74c** (1,2 g, 80% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,29 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,07-0,94 (m, 1H), 0,92-0,78 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 1H), 0,62-0,53 (m, 1H).

Etapa 4. 6-Fluoro-3-((1-fluorociclopropil)(metoxi)metil)-2-metoxibenzaldehide (74d)

A una solución de **74c** (200 mg, 0,876 mmol) en THF (2 mL) se agregó una solución de LDA (1,10 mL, 2,2 mmol, 2 M en THF) a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 30 min. Luego se agregó DMF (128,1 mg, 1,75 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a -50 °C durante 2 h y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua (6 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **74d** (224 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. 6-Fluoro-3-((1-fluorociclopropil)(metoxi)metil)-2-metoxibenzonitrilo (74e)

A una solución de **74d** (220 mg, 0,859 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y $NH_3.H_2O$ (1 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (326,2 mg, 0,859 mmol) en un baño de agua helada. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **74e** (217

mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

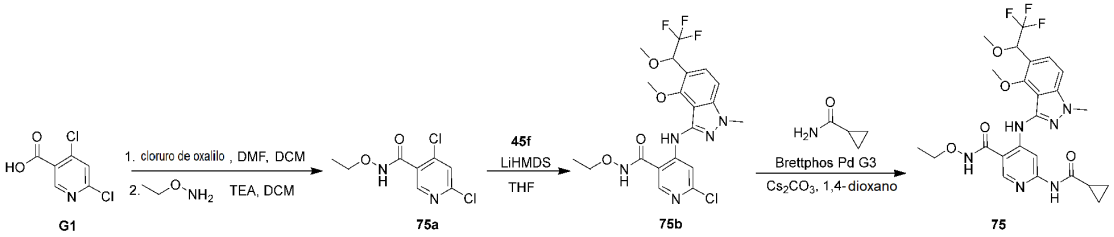
Etapa 6. 5-((1-Fluorociclopropil)(metoxi)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (74f)

A una solución de **74e** (217 mg, 0,859 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó CH_3NHNH_2 (2 mL, 40% en agua) a 10 °C. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h en un tubo sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (6 mL) y se extrajo con EtOAc (12 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar **74f** (45 mg, 19% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,08-0,81 (m, 2H), 0,70-0,69 (m, 1H), 0,59-0,57 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 280,2.

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-((1-fluorociclopropil) (metoxi)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (74)

Una mezcla de **74f** (43 mg, 0,154 mmol), **A2** (43,1 mg, 0,169 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,2 mg, 30,79 μmol), Cs_2CO_3 (100 mg, 0,308 mmol) y Xantphos (17,8 mg, 0,031 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **74** (42 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 2H), 9,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,09-0,87 (m, 2H), 0,86-0,75 (m, 6H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,22 min, m/z $(M+H)^+$ = 498,1.

Ejemplo 75



Etapa 1. 4,6-Dicloro-*N*-etoxinicotinamida (75a)

A una solución de **G1**(700 mg, 3,65 mmol) y DMF (13,32 mg, 0,182 mmol) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,02 g, 8,02 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se disolvió en 2 mL de DCM seco y se agregó gota a gota a la mezcla de *O*-etilhidroxilamina (711 mg, 7,29 mmol) y TEA (1,48 g, 14,58 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL*3) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH= 20/1) para proporcionar **75a** (620 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,96 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,97 min, m/z $(M+H)^+$ = 235,0.

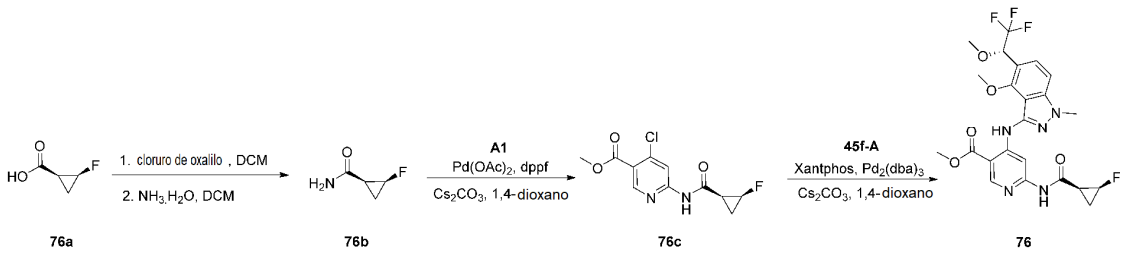
Etapa 2. 6-cloro-*N*-etoxi-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinamida (75b)

A una solución de **45f** (120 mg, 0,415 mmol) y **75a** (97,5 mg, 0,415 mmol) en THF (0,4 mL) se agregó LiHMDS (1,66 mL, 1,66 mmol, 1 M en THF) a -40 °C. La reacción se agitó de -40 °C a 15 °C durante 1 h y se inactivó con H_2O (6 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL*3) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **75b** (202 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 488,2.

Etapa 3. 6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-etoxi-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinamida (75)

Una mezcla de **75b** (200 mg, 0,41 mmol), ciclopropanocarboxamida (174,4 mg, 2,05 mmol), Cs_2CO_3 (267,1 mg, 0,82 mmol) y BrettPhos Pd G3 (74,3 mg, 0,082 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 8 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **75** (16,6 mg, 8% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97-3,92 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,84-0,74 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,22 min, m/z $(M+H)^+$ = 537,0.

Ejemplo 76



Etapa 1. (1*S*,2*S*)-2-Fluorociclopropano-1-carboxamida (76b)

A una solución de **76a** (2 g, 19,22 mmol, CAS: 127199-14-8) en DCM (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (3,66 g, 28,82 mmol, 2,51 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (5 mL). Al disolvente se agregó $NH_3 \cdot H_2O$ (3 mL, 33% en agua) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h y se concentró para proporcionar **76b** (1,5 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,88-4,68 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,01-0,93 (m, 1H).

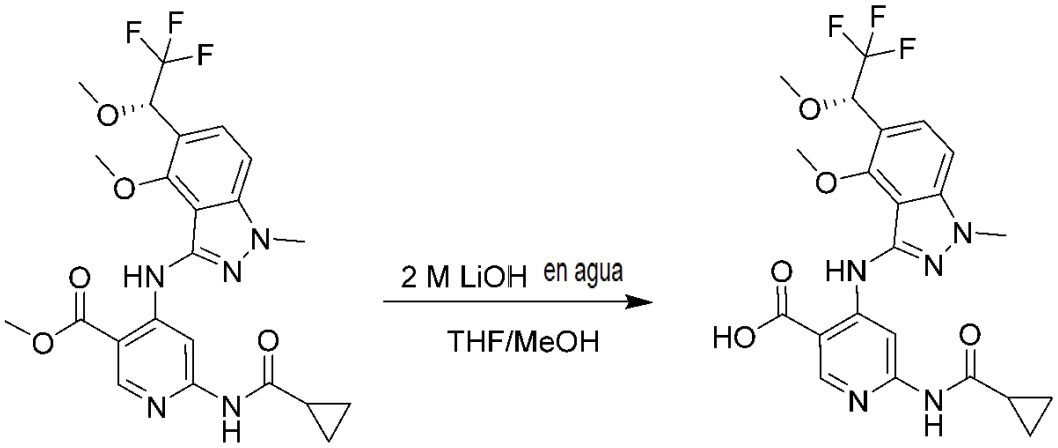
Etapa 2. Metilo 4-cloro-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)nicotinato (76c)

A una solución de **76b** (100 mg, 0,970 mmol), **A1** (400 mg, 1,94 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21,8 mg, 0,097 mmol), dppf (53,7 mg, 0,097 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó Cs_2CO_3 (948 mg, 2,91 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para proporcionar **76c** (100 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 5,07-4,86 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,49-1,99 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,06 min, m/z $(M)^+$ = 272,8.

Etapa 3. Metilo 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (76)

A una solución de **76c** (100 mg, 0,367 mmol), **45f-A** (60 mg, 0,207 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,6 mg, 36,68 µmol), Xantphos (21,2 mg, 36,68 µmol) en dioxano (2 mL) se agregó Cs_2CO_3 (239 mg, 0,734 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/3) para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **76** (56 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,03-4,82 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,25 min, m/z $(M+H)^+$ =526,1.

Ejemplo 77



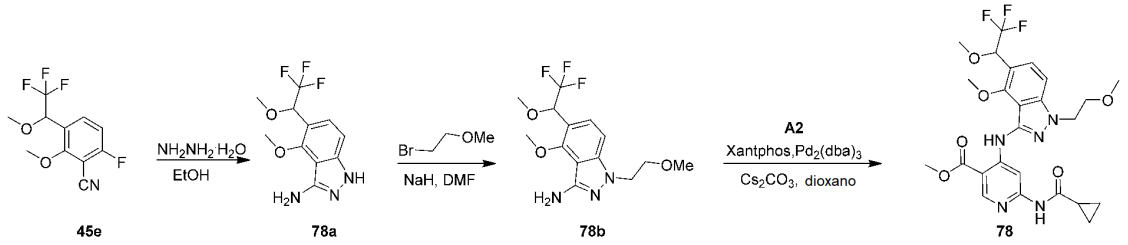
45B **77**

Ácido (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotínico (77)

A una solución de **45B** (53 mg, 104,4 µmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se agregó *ac.* LiOH (0,5 ml, 2 M en agua) en un baño de hielo. Después de agitar a 30 °C durante 2 h, la mezcla se ajustó a pH < 3 con 1 mol/L de HCl. Se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL*2) y se concentró. El residuo

se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **77** (20 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,36 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 0,83-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,0.

Ejemplo 78



Etapa 1. 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (78a)

Una solución de **45e** (1,1 g, 4,18 mmol) y $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (3 mL, 4,18 mmol) en EtOH (7 mL) se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar **78a** (700 mg, 61% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,78 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 276,2.

Etapa 2. 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (78b)

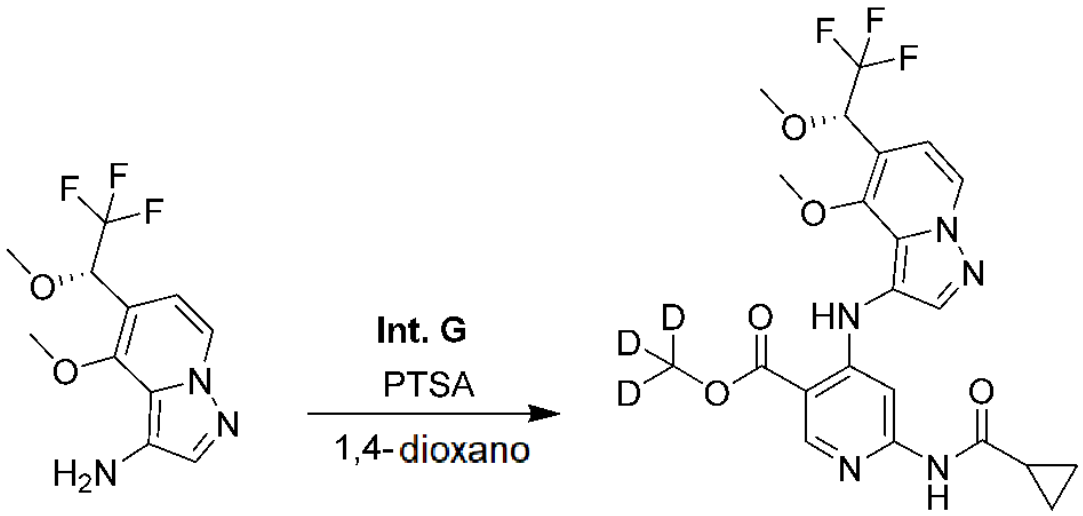
A una solución de **78a** (500 mg, 1,82 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (145,5 mg, 3,63 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó una solución de 1-bromo-2-metoxietano (278 mg, 2,00 mmol) en DMF (0,5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para proporcionar **78b** (380 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,36 min, m/z $(M+H)^+$ = 333,8.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (78)

Una mezcla de **78b** (40 mg, 0,120 mmol), **A2** (30,6 mg, 0,120 mmol), Cs_2CO_3 (78,2 mg, 0,240 mmol), Xantphos (6,9 mg, 0,012 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A, NH_4HCO_3) para proporcionar **78** (21,5 mg, 32% de

rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,23-5,21 (m, 1H), 4,53 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,02-3,99 (m, 5H), 3,99 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,44 min, m/z $(M+H)^+$ = 552,2.

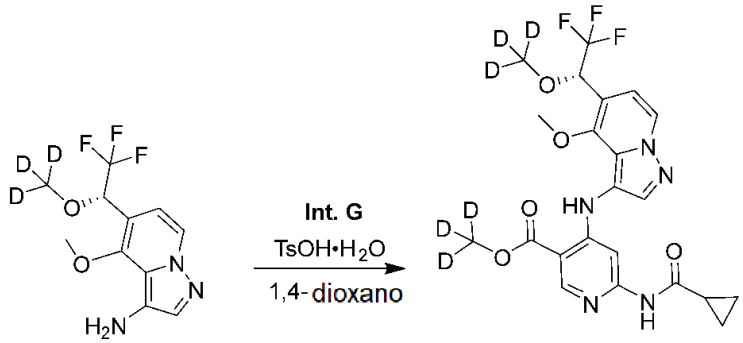
Ejemplo 79



Etapa 1. Metil-d_3 (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (79)

Una mezcla de **Int. G** (30 mg, 0,12 mmol), **27b** (32 mg, 0,12 mmol) y PTSA (9 mg, 0,05 mmol) en dioxano (0,6 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para dar **79** (25 mg, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 497,1.

Ejemplo 80

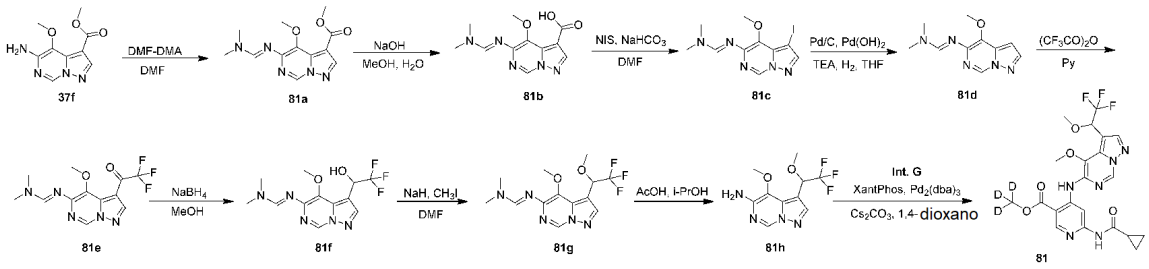


47b **80**

Etapa 1. Metil-d_3 (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (80)

Una mezcla de **Int. G** (25 mg, 0,097 mmol), **47b** (27 mg, 0,097 mmol) y TsOH·H_2O (8 mg, 0,04 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para dar **80** (30 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,82 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 4H). LC-MS (Método 2): t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$= 500,2.

Ejemplo 81



37f 81a 81b 81c 81d 81e 81f 81g 81h 81

Etapa 1. Metilo 5-(((dimetilamino)metileno)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-c]pirimidina-3-carboxilato (81a)

Una mezcla de **37f** (4 g, 18,00 mmol), DMF-DMA (4,29 g, 36,00 mmol, 4,78 mL) en DMF (20 mL) se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró para proporcionar **81a** (4,99 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,70 min, m/z $(M+H)^+$ = 278,3.

Etapa 2. Ácido 5-(((Dimetilamino)metileno)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-c]pirimidina-3-carboxílico (81b)

A una mezcla de **81a** (4,99 g, 18,01 mmol) en MeOH (30 mL) y H_2O (15 mL) se agregó NaOH (1,44 g, 36,06 mmol), la mezcla se agitó a 45 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y se acidificó con

HCl 2M a pH = 1. El sólido formado se filtró y se secó para proporcionar **81b** (4,0 g, 84% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 264,2.

Etapa 3. N'-(3-yodo-4-metoxipirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (81c)

A una solución de **81b** (4 g, 15,19 mmol) y $NaHCO_3$ (2,55 g, 30,39 mmol) en DMF (40 mL) se agregó NIS (6,84 g, 30,39 mmol) a 0 °C. Luego, la reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica separada se *lavó* con sat. $Na_2S_2O_3$ (20 mL*2), *sat.* $NaHCO_3$ (20 mL*2) y salmuera (20 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. Luego, el producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar 81c **(**550 mg, 10% de rendimiento)) en forma de un sólido crecido. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 345,8.

Etapa 4. N'-(4-metoxipirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (81d)

A una solución de **81c** (500 mg, 1,45 mmol) y trietilamina (146,6 mg, 1,45 mmol, 201,92 µL) en THF (5 mL) se agregó Pd/C (10% en carbono, 50 mg) y $Pd(OH)_2$ (50 mg) a 10 ºC y la mezcla se agitó a 30 ºC en atmósfera de H_2 (1 atm) durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:2) para proporcionar **81d** (280 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Etapa 5. N'-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (81e)

A una solución de **81d** (270 mg, 1,23 mmol) en Py (2 mL) se agregó lentamente anhídrido trifluoroacético (388 mg, 1,85 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **81e** (300 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 316,2.

Etapa 6. N'-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (81f)

A una solución de **81e** (150 mg, 0,476 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (36 mg, 0,952 mmol) a -5 °C. Después de agitar a -5 °C durante 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,5 mL) y se concentró para proporcionar **81f** (140 mg, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 318,1.

Etapa 7. N'-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (81g)

A una solución de **81f** (240 mg, 0,756 mmol) y CH_3I (64,4 mg, 0,454 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaH (61 mg, 1,51 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se diluyó con agua (6 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (8 mL*3) y la capa orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método

A) para proporcionar **81g** (57 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 332,2.

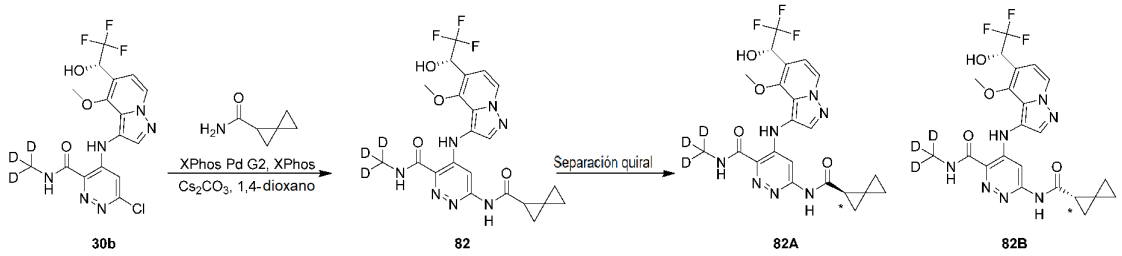
Etapa 8. 4-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina (81h)

Una mezcla de **81g** (75 mg, 0,226 mmol) en AcOH e i-PrOH (0,5 mL y 0,5 mL) se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **81h** (34 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,08 min, m/z $(M+H)^+$ = 277,0.

Etapa 9. Metil-d3 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)nicotinato (81)

Una mezcla de **81h** (28 mg, 0,101 mmol), **Int. G** (28,7 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,6 mg, 0,020 mmol), XantPhos (11,7 mg, 0,020 mmol) y Cs_2CO_3 (66,1 mg, 0,203 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a 15 °C y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **81** (12,3 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 498,1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 0,88-,079 (m, 4H).

Ejemplo 82



Etapa 1. 4-((4-Metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida (82)

Una mezcla de **30b** (130,0 mg, 0,30 mmol), espiro[2,2]pentano-1-carboxamida (99,9 mg, 0,90 mmol), Xantphos (35 mg, 0,060 mmol), XPhos Pd G2 (47 mg, 0,060 mmol) y Cs_2CO_3 (195 mg, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **82** (90 mg, 59% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,4.

Etapa 2. 4-((4-Metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-((*R)-espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida (82A) y 4-((4-Metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)-6-((*S**)-espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida (82B)**

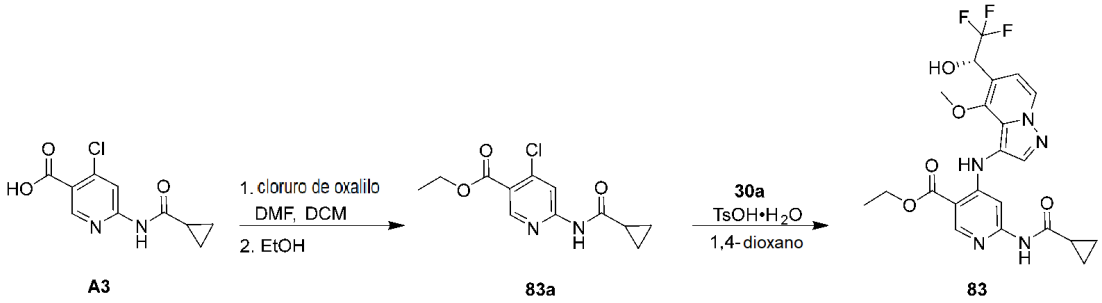
82 (40 mg, 0,08 mmol) se separó mediante HPLC quiral (Método J, Hex\EtOH\DEA = 70\30\0,2, 15

mL/min) para proporcionar **82A** (6 mg, 8% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y 82B (6,5 mg, 8% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

82A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,40-2,38 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 3H), 0,70-0,67 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,0. HPLC quiral (Método 7, Hex\EtOH\DEA = 70\30\0,2): t_R = 5,74 min.

82B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,40-2,37 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 3H), 0,69-0,67 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,0. HPLC quiral (Método 7, Hex\EtOH\DEA = 70\30\0,2): t_R = 6,88 min.

Ejemplo 83



A3 83a 83

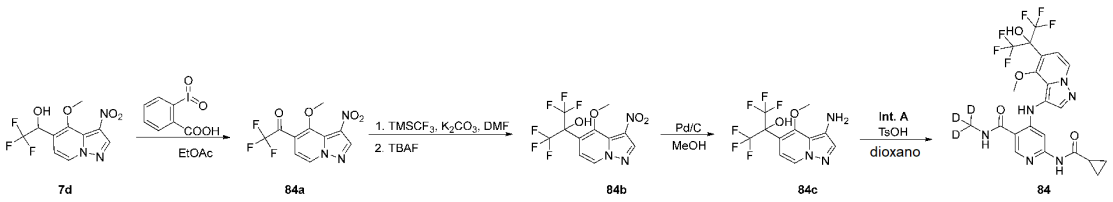
Etapa 1. Etilo 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (83a)

A una solución de **A3** (500 mg, 2,08 mmol) y DMF (7,59 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de oxalilo (580 mg, 4,57 mmol, 397,40 µL) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y se inactivó con etanol (192 mg, 4,16 mmol, 242,64 µL). Después de agitar durante 30 min a 25 °C, la solución de reacción se *diluyó* con sat. $NaHCO_3$ (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se ajustó. El filtrado se concentró para proporcionar **83a** (410 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,89-0,86 (m, 4H).

Etapa 2. (*S*)-etilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (83)

Una mezcla de **83a** (40 mg, 0,15 mmol), **30a** (39 mg, 0,15 mmol) y $TsOH·H_2O$ (11 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para dar **83** (50 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,83-0,76 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,0.

Ejemplo 84



Etapa 1. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)etanona (84a)

A una solución de **7d** (30 g, 103 mmol) en EtOAc (400 mL) se agregó 1-óxido de1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3 (1H)-ona (86,55 g, 309 mmol, CAS: 61717-82-6). La reacción se agitó a 85 ºC durante 48 h. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **84a** (27,4 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

Etapa 2. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)propan-2-ol (84b)

A una solución de **84a** (200 mg, 0,69 mmol) y K_2CO_3 (10 mg, 0,069 mmol) en DMF (4 mL) se agregó $TMSCF_3$ (148 mg, 1,04 mmol, 0,16 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. Se agregó TBAF (2,0 mL, 2,07 mmol, 1 M en THF) a la solución y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 30%) para proporcionar **84b** (166 mg, 0,46 mmol, 67% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,96 min, m/z $(M+H)^+$ = 360,1.

Etapa 3. 2-(3-Amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (84c)

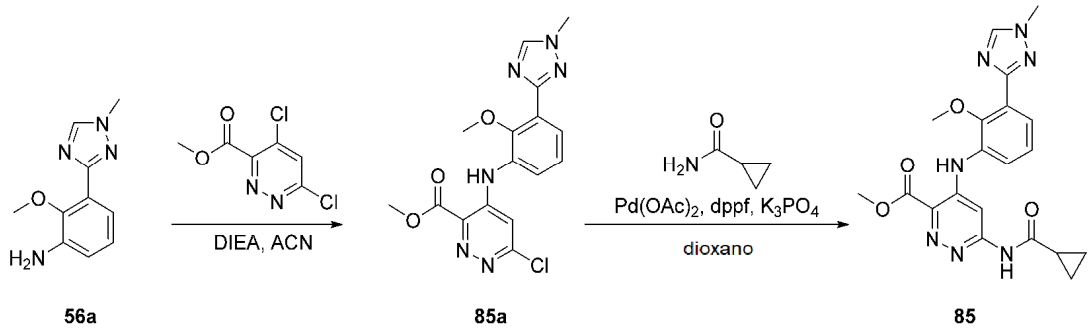
A una solución de **84b** (65 mg, 0,18 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C (6 mg, 0,054 mmol, 10% en carbón) en atmósfera de H_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar **84c** (50 mg, 0,15 mmol) como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 330,2.

Etapa 4. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (84)

A una solución de **84c** (50 mg, 0,15 mmol) e **Int. A** (27 mg, 0,11 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó TsOH (26 mg, 0,15 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E, NH_4HCO_3) para proporcionar **84** (29 mg, 0,053 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,69 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R =

2,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 550,3.

Ejemplo 85



56a **85a** **85**

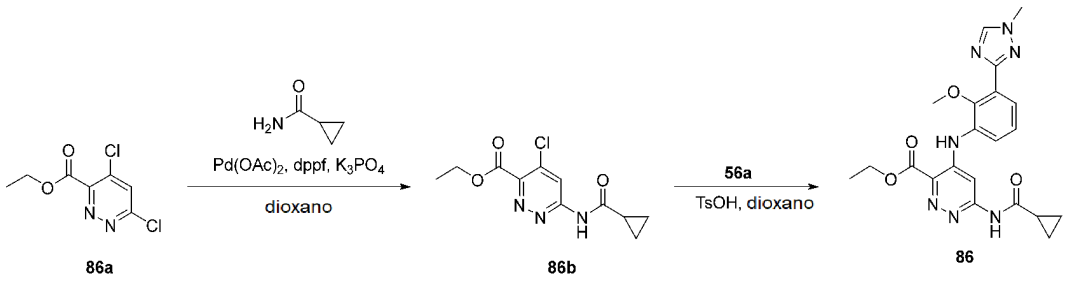
Etapa 1. Metilo 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridazina-3-carboxilato (85a)

A una solución de 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato de metilo (304 mg, 1,47 mmol) y **56a** (200 mg, 0,98 mmol) en ACN (3 mL) se le agregó DIEA (316 mg, 2,45 mmol, 0,43 mL), la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM es 5%) para proporcionar **85a** (162 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,08 min, m/z $(M+H)^+$ = 375,2.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridazina-3-carboxilato (85)

A una solución de **85a** (50 mg, 0,13 mmol) y ciclopropanocarboxamida (57 mg, 0,67 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0,027 mmol), dppf (30 mg, 0,053 mmol) y K_3PO_4 (85 mg, 0,40 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **85** (2 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,53 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 0,85-0,76 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 424,3.

Ejemplo 86



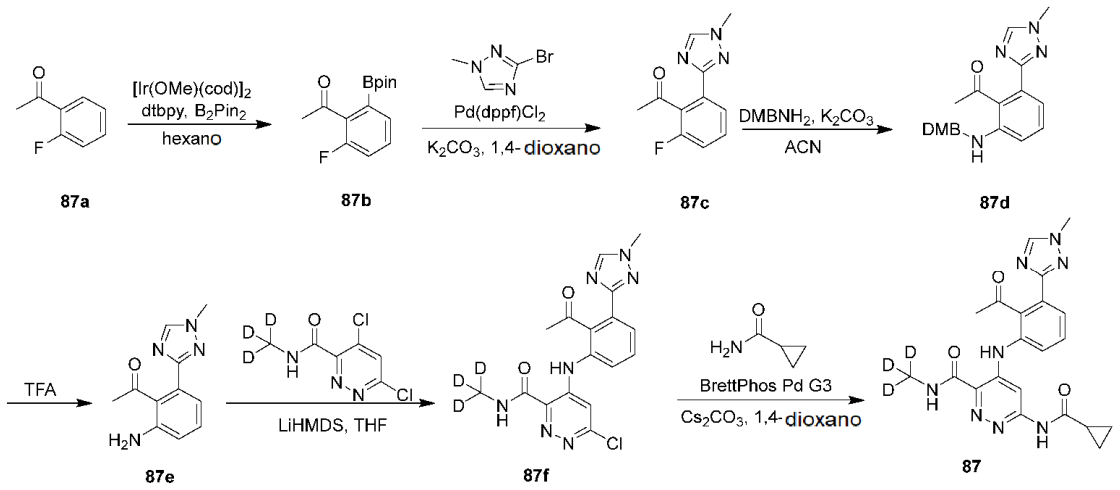
Etapa 1. Etilo 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)piridazina-3-carboxilato (86b)

A una solución de **86a** (200 mg, 0,90 mmol) y ciclopropanocarboxamida (77 mg, 0,90 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (41 mg, 0,18 mmol), dppf (201 mg, 0,36 mmol) y K_3PO_4 (576 mg, 2,71 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 25%) para proporcionar **86b** (143 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97-0,85 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 270,1.

Etapa 2. Etilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridazina-3-carboxilato (86)

A una solución de **86b** (50 mg, 0,19 mmol) y **56a** (38 mg, 0,19 mmol) en dioxano (3 mL) se le agregó TsOH (35 mg, 0,20 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en MeOH (10 mL) y se filtró para proporcionar **86** (44 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87-0,75 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 438,3.

Ejemplo 87



Etapa 1. 1-(2-Fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ona (87b)

Una mezcla de **87a** (2 g, 14,48 mmol), B_2Pin_2 (3,31 g,13,03 mmol), $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (28 mg, 43,4 µmol) y 4,4'-diterc-butilbipiridina (23 mg, 86,87 µmol) en hexano (16 mL) se agitó a 55 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **87b** (1,9 g, 50% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2. 1-(2-Fluoro-6-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ona (87c)

Una mezcla de **87b** (500 mg, 1,89 mmol), 3-bromo-1-metil-1,2,4-triazol (337,35 mg, 2,08 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (69,26 mg, 94,66 µmol) y K_2CO_3 (523,33 mg, 3,79 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL*2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1 a 0/1) para proporcionar **87c** (56 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 220,4.

Etapa 3. 1-(2-((2,4-Dimetoxibenzil)amino)-6-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ona (87d)

Una mezcla de **87c** (150 mg, 0,68 mmol), K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (206 mg, 1,23 mmol) en ACN (1,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para dar **87d** (170 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 367,3.

Etapa 4. 1-(2-Amino-6-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ona (87e)

Una solución de **87d** (170 mg, 0,46 mmol) y TFA (1,5 mL) se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó mediante bombeo con N_2. Y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **87e** (60 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,07 min, m/z $(M+H)^+$ = 217,1.

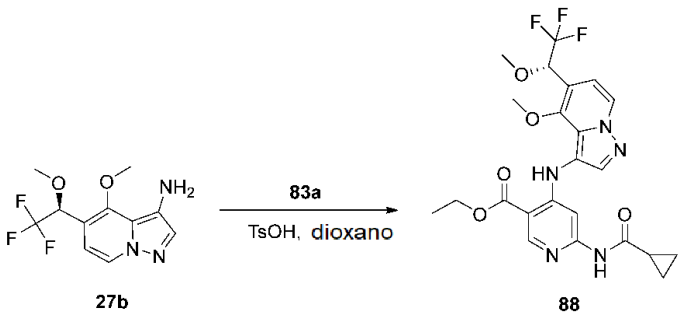
Etapa 5. 4-((2-Acetil-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-cloro-*N*-(metil-d_3)piridazina-3-carboxamida (87f)

A una solución de **87e** (40 mg, 0,18 mmol) y 4,6-dicloro- *N*-(metil-d_3) piridazin-3-carboxamida (77 mg, 0,37 mmol) en THF (0,4 mL) se agregó LiHMDS (0,74 mL, 0,74 mmol, 1 M en THF) a -40 °C. La reacción se agitó de -40 °C a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con H_2O (2 mL) y la fase orgánica se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (5 mL*3) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **87f** (25 mg, 35% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,03 min, m/z $(M+H)^+$ = 389,3.

Etapa 6. 4-((2-Acetil-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-*N*-(metil-d_3)piridazina-3-carboxamida (87)

Una mezcla de **87f** (25 mg, 0,06 mmol), ciclopropanocarboxamida (27 mg, 0,32 mmol), BrettPhos Pd G3 (12 mg, 0,013 mmol) y Cs_2CO_3 (42 mg, 0,13 mmol) en dioxano (0,4 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **87** (3 mg, 11% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,99-1,98 (m, 1H), 0,77-0,72 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,56 min, m/z $(M+H)^+$ = 438,1.

Ejemplo 88

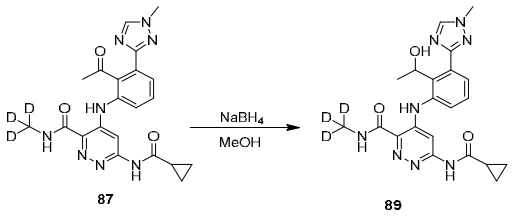


Etapa 1. Etilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (88)

A una solución de **83a** (19 mg, 0,071 mmol) y **27b** (15 mg, 0,055 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó TsOH (9 mg, 0,055 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH en DCM es 4%) para proporcionar **88** (12 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,86 (s, 1H), 9,65 (s, 1H),

8,68 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,76-0,64 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,03 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,4.

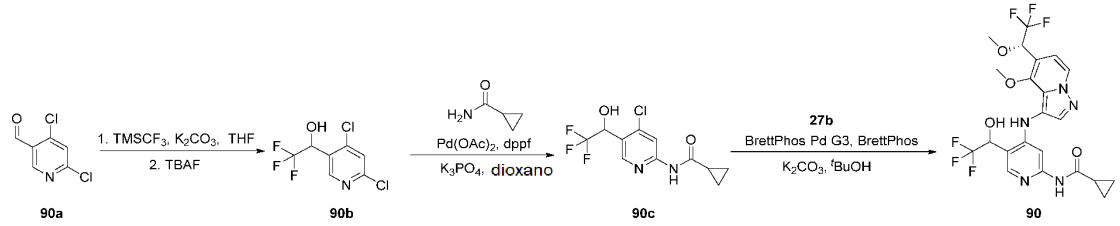
Ejemplo 89



Etapa 1. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-(1-hidroxietil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-*N*-(metil-d_3)piridazina-3-carboxamida (89)

A una solución de **87** (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH (0,5 mL) se agregó $NaBH_4$ (8,65 mg, 0,23 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para dar **89** (15 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01-10,99 (m, 1H), 10,41-10,38 (m, 1H), 8,95-8,93 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,92-4,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 3H), 0,75-0,68 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,70 min, m/z $(M+H)^+$ = 440,1.

Ejemplo 90



Etapa 1. 1-(4,6-Dicloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (90b)

A una solución de **90a** (200 mg, 1,14 mmol) y K_2CO_3 (16 mg, 0,11 mmol) en THF (6 mL) se agregó $TMSCF_3$ (242 mg, 1,70 mmol, 0,27 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. Se agregó TBAF (1,7 mL, 1,70 mmol, 1 M en THF) a la solución y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 25%) para proporcionar **90b** (195 mg, 70% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método) t_R = 2,66 min, m/z $(M-H)^-$ = 243,9.

Etapa 2. *N*-(4-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il) ciclopropanocarboxamida (90c)

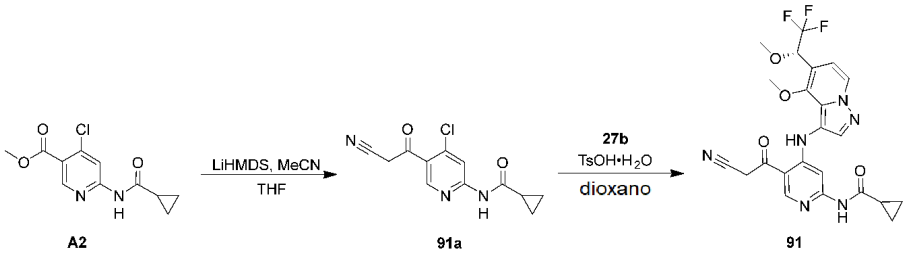
A una solución de **90b** (185 mg, 0,75 mmol) y ciclopropanocarboxamida (64 mg, 0,75 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (34 mg, 0,15 mmol), dppf (167 mg, 0,30 mmol) y K_3PO_4 (479 mg, 2,26 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción

se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 20%) para proporcionar **90c** (130 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,55 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,17-1,06 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 2H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,54 min, m/z $(M+H)^+$ = 295,1.

Etapa 3. *N*-(4-((4-metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (90)

A una solución de **90c** (29 mg, 0,098 mmol), **27b** (27 mg, 0,098 mmol) y K_2CO_3 (41 mg, 0,29 mmol) en ^{t}BuOH (2,5 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (18 mg, 0,020 mmol) y BrettPhos (21 mg, 0,039 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 110 °C en radiación de microondas durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **90** (8 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,58 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 0,71-0,56 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 534,4.

Ejemplo 91



Etapa 1. *N*-(4-cloro-5-(2-cianoacetil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (91a)

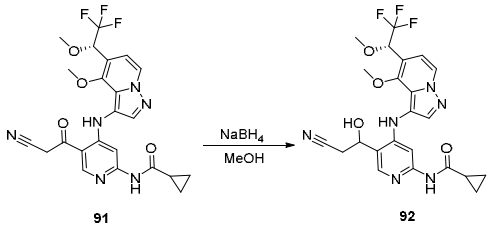
A una solución de MeCN (403 mg, 0,51 mL, 9,82 mmol) en THF (2,5 mL) se agregó lentamente LiHMDS (5,89 mL, 5,89 mmol, 1 M en THF) a -60ºC y la solución se agitó a -60ºC durante 30 min. Luego, se agregó una solución de **A2** (500 mg, 1,96 mmol) en THF (2,5 mL) a la mezcla a -60ºC y la mezcla se agitó a -60ºC durante 1 h. La reacción se inactivó con agua helada (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el **91a** (350 mg, 68% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 264,1.

Etapa 2. (*S*)-*N*-(5-(2-cianoacetil)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (91)

A una solución de **91a** (50 mg, 0,19 mmol) y **27b** (52 mg, 0,19 mmol) en dioxano (0,6 mL) se agregó

$TsOH \cdot H_2O$ (4 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se agitó a 100ºC durante 1,5 h. El sólido formado se filtró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **91** (40 mg, 42% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,92(s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,93 min, m/z $(M+H)^+$ = 503,1.

Ejemplo 92

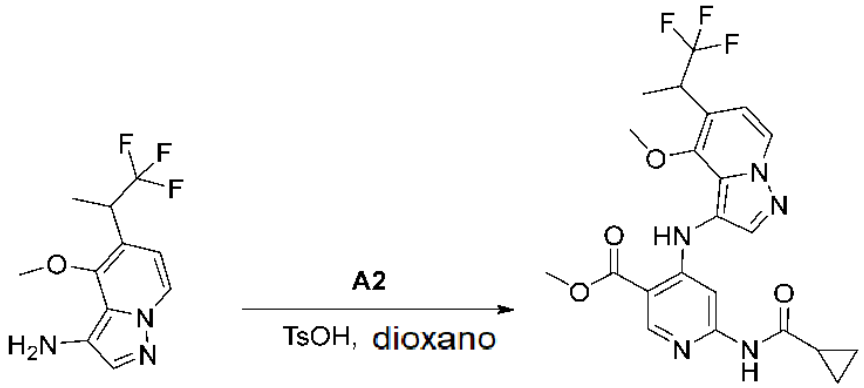


91 92

Etapa 1. *N*-(5-(2-ciano-1-hidroxietil)-4-((4-metoxi-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (92)

A una solución de **91** (15 mg, 0,0299 mmol) en MeOH (0,5 mL) se agregó $NaBH_4$ (6 mg, 0,149 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método B) para proporcionar **92** (7,4 mg, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,40 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,99-2,97 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 505,1.

Ejemplo 93



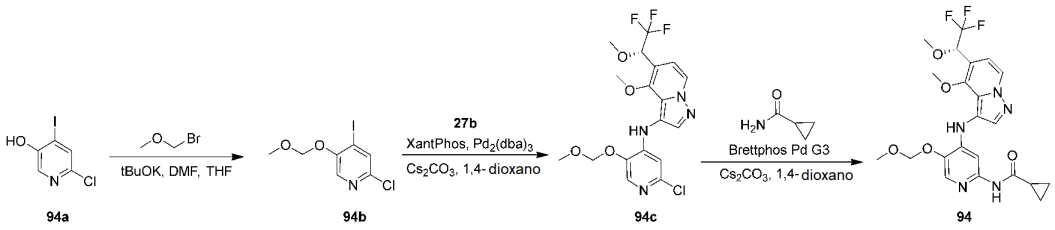
9f **93**

Etapa 1. Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo]amino]piridina-3-carboxilato (93)

Una mezcla de **9f** (44 mg, 0,17 mmol), **A2** (35 mg, 0,14 mmol) y TsOH (29 mg, 0,17 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL), luego se lavó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2).

La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 5-50%) para proporcionar **93** (63,5 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,25 (brs, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H). LCMS (ESI, Método 4) t_R = 2,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 478,3.

Ejemplo 94



94a 94b 94c 94

Etapa 1. 2-cloro-4-yodo-5-(metoximetoxi)piridina (94b)

A una solución de **94a** (200 mg, 783 mmol) y terc-butóxido de potasio (176 mg, 1,57 mmol) en DMF (2 mL) y THF (1 mL) se agregó bromo(metoxi)metano (147 mg, 1,17 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*3) y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna (PE/EtOAc = 3/1) para dar **94b** (195 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

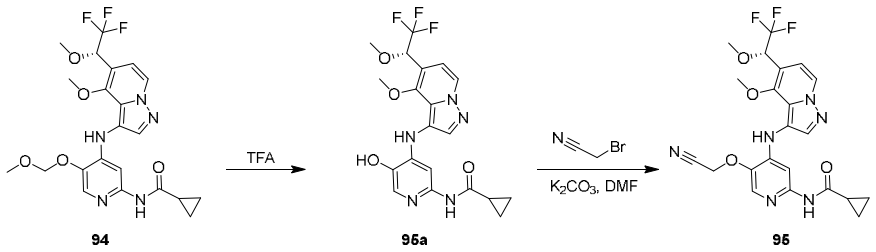
Etapa 2. (*S*)-*N*-(2-cloro-5-(metoximetoxi)piridin-4-il)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (94c)

Una mezcla de **27b** (50 mg, 0,18 mmol), **94b** (70,3 mg, 0,235 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,0 mg, 0,036 mmol), XantPhos (20,8 mg, 0,036 mmol) y Cs_2CO_3 (117,5 mg, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **94c** (70 mg, 87% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 447,4.

Etapa 3. (*S*)-*N*-(4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (94)

Una mezcla de **94c** (70 mg, 0,162 mmol), ciclopropanocarboxamida (68,8 mg, 0,809 mmol), BrettPhos Pd G3 (29,3 mg, 0,0324 mmol) y Cs_2CO_3 (105,4 mg, 0,323 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **94** (42,5 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 0,64-0,61 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,1.

Ejemplo 95



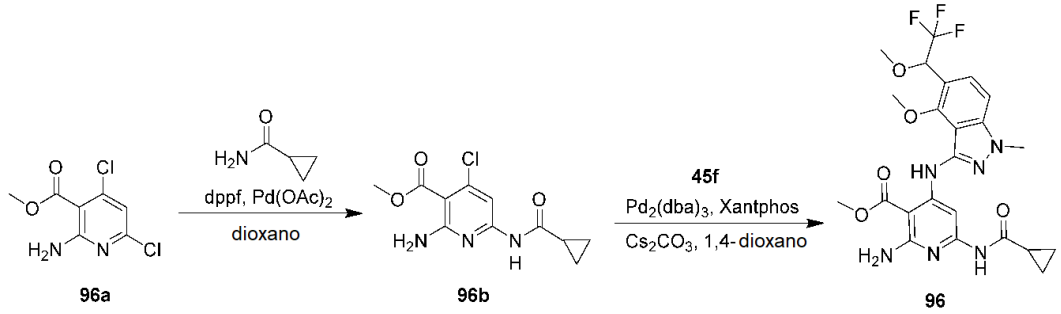
Etapa 1. (*S*)-*N*-(5-hidroxi-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (95a)

Una solución de **94** (40 mg, 0,0807 mmol) y TFA (1 mL) se agitó a 25 °C durante 3 h. Los disolventes se eliminaron mediante el bombeo con gas N_2 para dar 95a (30 mg, 66% de rendimiento de sal de TFA) como un aceite marrón. La mezcla se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 452,4.

Etapa 2. (*S*)-*N*-(5-(cianometoxi)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (95)

Una mezcla de **95a** (30 mg, 0,0665 mmol), 2-bromoacetonitrilo (23,9 mg, 0,199 mmol) y K_2CO_3 (36,7 mg, 0,239 mmol) en DMF (0,3 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **95** (8 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 491,1.

Ejemplo 96



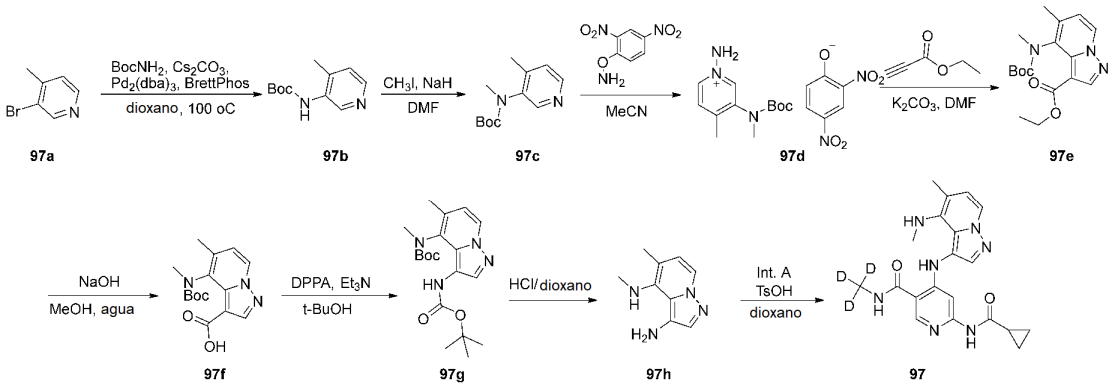
Etapa 1. Metilo 2-amino-4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido) nicotinato (96b)

A una mezcla de ciclopropanocarboxamida (288,8 mg, 3,39 mmol), **96a** (500 mg, 2,26 mmol) y K_3PO_4 (720,2 mg, 3,39 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó dppf (62,7 mg, 113,10 µmol) y $Pd(OAc)_2$ (25,4 mg, 113,10 µmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar **96b** (557 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 270,3.

Etapa 2. Metilo 2-amino-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il) amino) nicotinato (96)

Una mezcla de **96b** (51,3 mg, 190,14 µmol), **45f** (50,00 mg, 172,86 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,7 mg, 34,57 µmol), Xantphos (20,0 mg, 34,57 µmol) y Cs_2CO_3 (112,6 mg, 345,72 µmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **96** (2,4 mg, 3% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,93 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,28-5,24 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 0,76-0,43 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$= 523,1.

Ejemplo 97



Etapa 1. *terc*-butilo *N*-(4-metil-3-piridil)carbamato (97b)

Una mezcla de **97a** (2,00 g, 11,63 mmol), $BocNH_2$ (2,04 g, 17,44 mmol), Cs_2CO_3 (11,36 g, 34,88 mmol), BrettPhos (624 mg, 1,16 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (532 mg, 0,58 mmol) en dioxano (20 mL) se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 10-50%) para proporcionar **97b (**2,20 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 209,1

Etapa 2. *terc*-butilo *N*-metil-*N*-(4-metil-3-piridil)carbamato (97c)

Una mezcla de **97b** (700 mg, 3,36 mmol), NaH (403 mg, 10,08 mmol, 60% de pureza en aceite mineral) y CH_3I (763 mg, 5,38 mmol, 334 µL) en DMF (10 mL) se agitó a 0-10 °C durante 2 h. Se formó una suspensión marrón. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua(50 mL*3) y salmuera(50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 10-40%) para proporcionar **97c** (500 mg, 67% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,55-1,30 (m, 9H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,50 min, m/z $(M+H)^+$ = 223,1.

Etapa 3. *terc*-butilo *N*-(1-amino-4-metil-piridin-1-ium-3-il)-*N*-metil-carbamato (97d)

Una mezcla de **97c** (500 mg, 2,25 mmol) y O-(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina (493 mg, 2,47 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 50 °C durante 12 h. Se formó una suspensión amarilla. La reacción se concentró para proporcionar **97d** (536 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,64 min, m/z $(M)^+$ = 238,2

Etapa 4. Etilo 4-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-5-metil-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (97e)

Una mezcla de prop-2-inoato de etilo (286 mg, 2,92 mmol, 300 µL), **97d** (536 mg, 2,25 mmol) y K_2CO_3 (622 mg, 4,50 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 10-50%) para dar **97e** (300 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,04 min, m/z $(M+H)^+$ = 334,1.

Etapa 5. Ácido 4-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-5-metil-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxílico (97f)

Una solución bien agitada de **97e** (300 mg, 0,90 mmol) y NaOH(108 mg, 2,70 mmol) en MeOH (4 mL) y agua (1 mL) se agitó a 70 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL). Y se neutralizó con ac. HCl (1,0 M) hasta pH = 5-6. La solución se extrajo mediante EtOAc (30 mL*3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Luego se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporaron las capas orgánicas al vacío para dar**97f** (260 mg, 975% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,25 min, m/z $(M+H)^+$ = 306,2.

Etapa 6. *terc*-butilo *N*-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-metil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-il]-*N*-metil-carbamato (97g)

Una mezcla de **97f** (160 mg, 0,52 mmol) y DIEA (159 mg, 1,57 mmol, 220 µL) en tolueno (5 mL) y ^{t}BuOH (1 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. Luego se agregó DPPA (216 mg, 0,79 mmol, 170 µL) a la solución. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se inactivó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL). Luego se extrajo con EtOAc (30 mL*3), se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2). Y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 5-30%) para proporcionar **97g** (30 mg, 15% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,08 min, m/z $(M+H)^+$ = 377,3.

Etapa 7. N^4,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridina-3,4-diamina (97h)

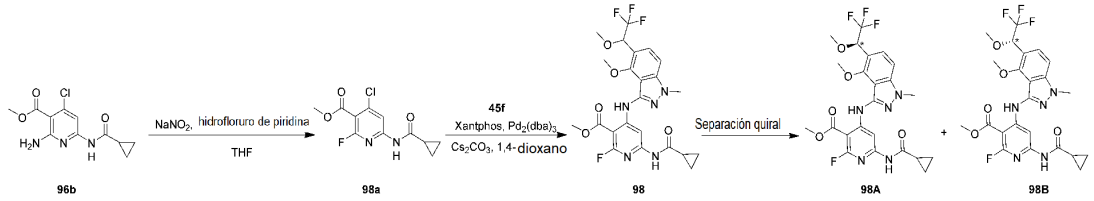
Se agitó una solución de **97g** (20 mg, 0,05 mmol) en HCl/MeOH (2 mL, 4 mol/L) a 20 °C durante 1

h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 97h **(**9 mg, sal de HCl) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,55 min, m/z $(M+H)^+$ = 177,1

Etapa 8. 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[5-metil-4-(metilamino)pirazolo [1,5-*a*]piridin-3-il]amino]-*N*-(tridauteriometil)piridina-3-carboxamida (97)

Una mezcla de **97h** (9 mg, 0,05 mmol), **Int. A** (10 mg, 0,04 mmol) y TsOH (9 mg, 0,05 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL) y se lavó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL*3), salmuera (50 mL*2). Luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM es 0-10%) y se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **97** (2,9 mg, 14% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 10,59 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), δ 3,51 (s, 1H), 2,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 0,72-0,59 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,738 min, m/z $(M+H)^+$ = 397,3.

Ejemplo 98



Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluoronicotinato (98a)

96b (130 mg, 0,482 mmol) y $NaNO_2$ (133 mg, 1,93 mmol) se disolvieron en THF (1,3 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Luego se agregó hidrofluoruro de piridina (238,9 mg, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y sat. bicarbonato de sodio (5 mL). La mezcla se filtró y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). Luego, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **98a** (50 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 273,1.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (98)

Una mezcla de **98a** (40 mg, 0,147 mmol), **45f** (46,6 mg, 0,161 mmol), Cs_2CO_3 (95,6 mg, 0,293 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,9 mg, 0,029 mmol) y Xantphos (17 mg, 0,029 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 4/1) para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **98** (42 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,44 min, m/z

$(M+H)^+$ = 526,4.

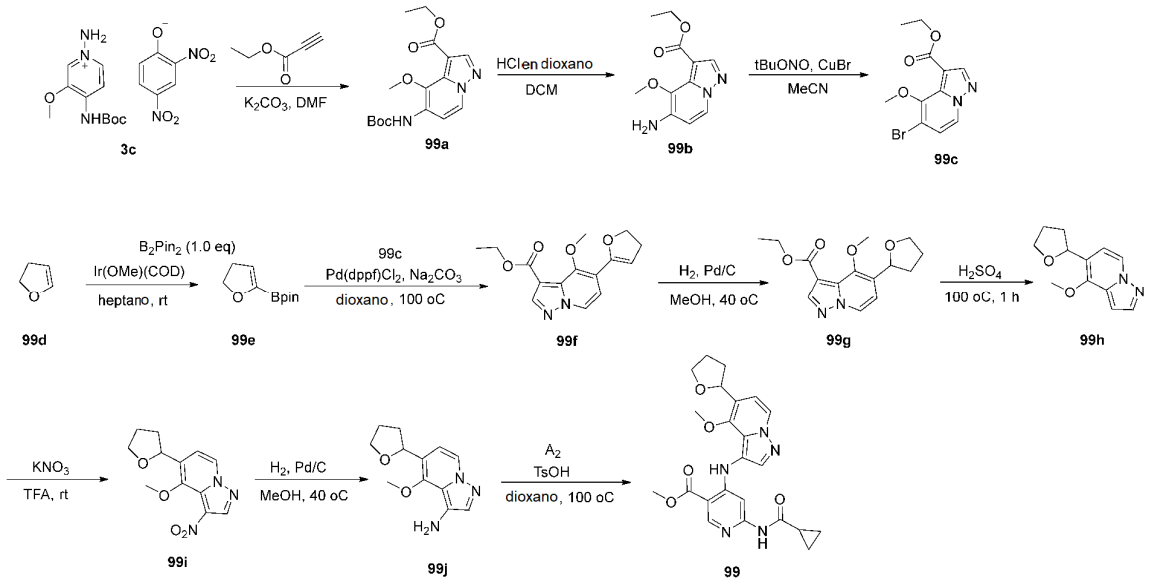
Etapa 3. Metilo (*R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (98A) y Metilo (*S**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (98B)**

98 (40 mg, 0,076 mmol) se separó mediante HPLC quiral (Método J, Hex/IPA = 85/15) para proporcionar **98A** (16 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco y **98B** (15,5 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco.

98A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 0,86-0,78 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 525,9. HPLC quiral (Método 7, Hex/IPA = 85/15): t_R = 15,00 min.

98B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 0,84-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,25 min, m/z $(M+H)^+$ = 526,2. HPLC quiral (Método 7, Hex/IPA = 85/15): t_R = 19,12 min.

Ejemplo 99



Etapa 1. Etilo 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (99a)

Una mezcla de propiolato de etilo (685 mg, 6,98 mmol, 707 µL), **3c** (1,29 g, 5,37 mmol) y K_2CO_3 (1,48 g, 10,74 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una suspensión negra. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 10-30%) para proporcionar **99a** (428 mg, 22% de

rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (brs, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 1H). LC-MS (Método 4) t_R = 4,16 min, m/z $(M+H)^-$ = 336,1.

Etapa 2. Etilo 5-amino-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (99b)

A una mezcla de **99a** (330 mg, 0,98 mmol) en DCM (2 mL) se agregó HCl en dioxano (4 M, 2 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar **99b** (231 mg, sal de HCl, en bruto) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (Método 4) t_R = 0,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 236,1.

Etapa 3. Etilo 5-bromo-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (99c)

A una mezcla de **99b** (231 mg, sal de HCl, en bruto) en MeCN (5 mL), se agregó nitrito de *terc-butilo* (152 mg, 1,47 mmol, 175 µL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó CuBr (212 mg, 1,47 mmol) a la mezcla anterior, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 10-30%) para proporcionar **99c** (100 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (Método 4) t_R = 2,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 299,2.

Etapa 4. 2-(2,3-Dihidrofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (99e)

Una mezcla de **99d** (4,14 g, 59,07 mmol), B_2Pin_2 (5,00 g, 19,69 mmol), Ir(OMe)(COD) (258 mg, 0,39 mmol) y dtbpy (211 mg, 0,78 mmol) en heptano (60 mL) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. Se formó una suspensión negra. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 0-10%) para proporcionar **99e** (2,30 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,84 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,67 (td, J = 9,6, 2,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 12H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,75 min, m/z $(M+H)^+$ = 197,1.

Etapa 5. Etilo 5-(2,3-dihidrofuran-5-il)-4-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (99f)

Una mezcla de **99e** (350 mg, 1,79 mmol), **99c** (427 mg, 1,43 mmol), Na_2CO_3 (568 mg, 5,36 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (146 mg, 0,18 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 2 h. Se formó una suspensión amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 0-20%) para proporcionar **99f** (280 mg, 68% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (td, J = 9,6, 2,0 Hz, 2H), 1,40 (q, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 289,1.

Etapa 6. Etilo 4-metoxi-5-tetrahidrofuran-2-il-pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (99g)

A una solución de **99f** (280 mg, 0,97 mmol) en MeOH (5 mL), se agregó Pd/C (30 mg, 10% enpeso, 10% Pd (base seca), humedecido con 55% H_2O). La mezcla resultante se agitó a 40 °C en una

atmósfera de H_2 durante 12 h. Se formó una suspensión negra. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar **99g** (280 mg, bruto) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 291,2.

Etapa 7. 4-Metoxi-5-tetrahidrofuran-2-il-pirazolo[1,5-*a*]piridina (99h)

Una solución de **99g** (280 mg, 0,96 mmol) en 5 mL de H_2SO_4 al 50% se agitó a 110 °C durante 1 h. Se formó una solución amarilla. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con ac. NaOH (1,0 M). Se agregaron 40 mL de agua a la solución anterior y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró para proporcionar **99h** (50 mg, 24% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 219,1.

Etapa 8. 4-Metoxi-3-nitro-5-tetrahidrofuran-2-il-pirazolo[1,5-*a*]piridina (99i)

Una mezcla de **99h** (50 mg, 0,23 mmol) y KNO_3 (18 mg, 0,18 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (30 mL) y se inactivó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL). La solución se extrajo con EtOAc (30 mL*3) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 5-50%) para proporcionar **99i** (35 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,77 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 264,1.

Etapa 9. 4-Metoxi-5-tetrahidrofuran-2-il-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (99j)

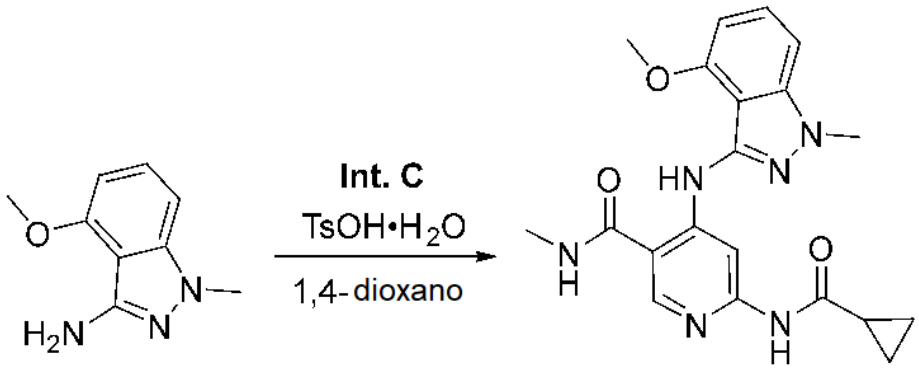
A una solución de **99i** (55 mg, 0,21 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó Pd/C (10 mg, 10% enpeso, 10% Pd (base seca), humedecido con 55% H_2O). La mezcla se agitó a 40 °C en una atmósfera de H_2 durante 12 h. Se formó una suspensión negra. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM es 0-10%) para proporcionar **99j** (28 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 234,1.

Etapa 10. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)nicotinato (99)

Una mezcla de **99j** (28 mg, 0,12 mmol), **A2** (25 mg, 0,10 mmol) y TsOH (21 mg, 0,12 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. Se formó una solución amarilla. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL) y se lavó con ac. $NaHCO_3$ (50 mL*3), salmuera (50 mL*2). Luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM es 0-10%) y HPLC preparativa (Método E) para proporcionar **99** (23,1 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 10,82 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,2

Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 0,77-0,68 (m, 4H). LCMS (ESI, Método 4) t_R = 2,192 min, m/z $(M+H)^+$ = 452,3.

Ejemplo 100

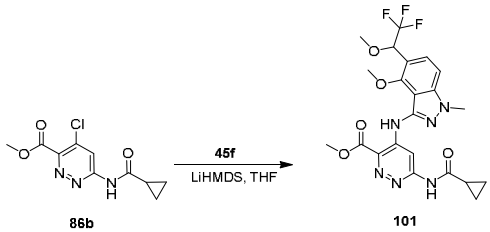


100a **100**

6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il) amino)-N-metilnicotinamida (100)

Una mezcla de **100a** (50 mg, 0,282 mmol), **Int. C** (82,3 mg, 0,324 mmol) y TsOH·H_2O (5,37 mg, 0,028 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con NH_3·H_2O (0,3 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **100** (65 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 395,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,85-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 101



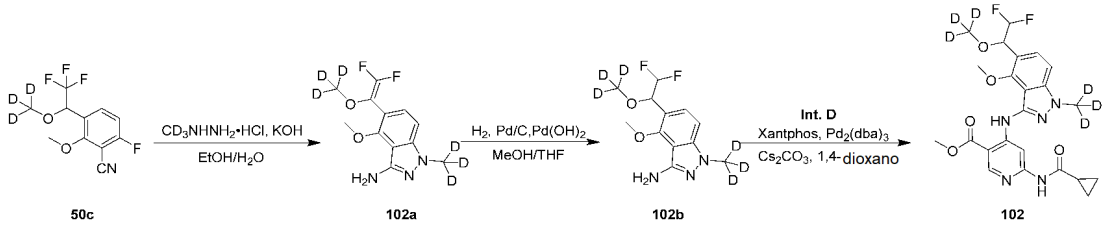
86b **101**

Etapa 1. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)piridazina-3-carboxilato (101)

A una solución de **45f** (30 mg, 0,10 mmol) y **86b** (32 mg, 0,12 mmol) en THF (0,3 mL) se agregó LiHMDS (0,4 mL, 0,4 mmol, 1 M en THF) a -40 °C. La solución se agitó durante 2 h a -40 °C, luego se inactivó con H_2O (2 mL) y se evaporó el disolvente orgánico. La mezcla se extrajo con EtOAc (5

mL*3) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **101** (1,1 mg, 2,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,06-0,96 (m, 4H LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,08 min, m/z $(M+H)^+$ = 508,7.

Ejemplo 102



Etapa 1. 5-(2,2-Difluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)vinil)-4-metoxi-1-(metoxi-*d*$_3$)-1*H*-indazol-3-amina (102a)

A una solución de CD_3NHNH_2.HCl (700 mg, 5,74 mmol, CAS: 2303489-12-3) en EtOH/H_2O (0,5 mL/0,1 mL) se agregó KOH (600 mg, 10,69 mmol) en un baño de hielo y la solución se agitó a 30 °C durante 30 min. El sólido formado se retiró por filtración y el filtrado se agregó con **50c** (500 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar el compuesto bruto **102a** (80 mg, 15% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 276,4.

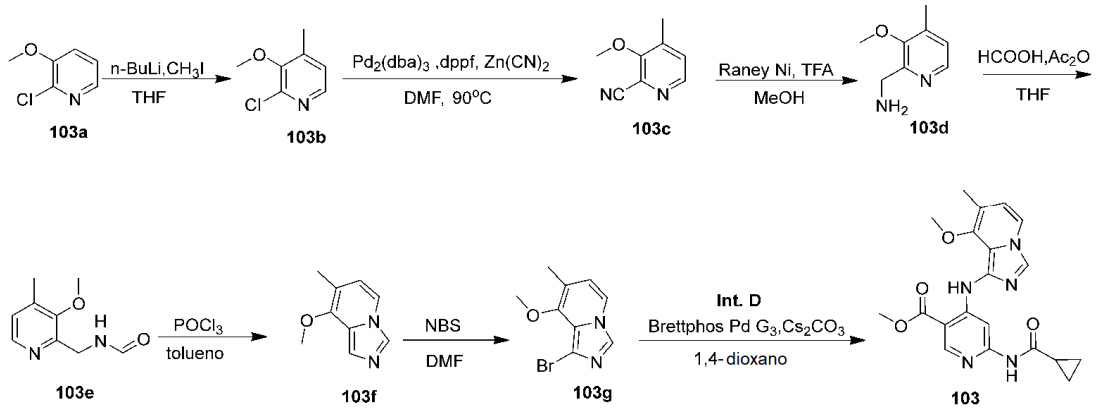
Step 2 5-(2,2-Difluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-4-metoxi-1-(metil-*d*$_3$)-1*H*-indazol-3-amina (102b)

Una mezcla de **102a** (80 mg, 0,291 mmol), Pd/C (20 mg, 10% de paladio sobre carbono humedecido con 50% de agua) y $Pd(OH)_2$ (10 mg) en MeOH (2 mL) y THF (0,5 mL) se agitó a 40 °C durante 16 h en atmósfera de H_2 (1 atm). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **102b** (22 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 278,3.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-4-metoxi-1-(metil-*d*$_3$)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (102)

Una mezcla de **102b** (22 mg, 0,0793 mmol), **A2** (24,3 mg, 0,0952 mmol), Cs_2CO_3 (51,7 mg, 0,159 mol), Xantphos (9,2 mg, 0,0159 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (14,5 mg, 0,0159 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 5/1) para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **102** (13,5 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,91 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (td, *J* = 55,6, 4,8 Hz, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 0,88-0,76 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,1.

Ejemplo 103



Etapa 1. 2-cloro-3-metoxi-4-metilpiridina (103b)

A una solución de **103a** (1 g, 6,97 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-BuLi (5,3 mL, 8,48 mmol, 1,6 M en THF) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -60 °C. Luego se agregó CH_3I (1,48 g, 10,45 mmol) a la solución a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a la misma temperatura. Se inactivó la reacción con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **103b** (300 mg, 27% de rendimiento) como un líquido incoloro. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,09 min, m/z $(M+H)^+$ = 158,0.

Etapa 2. 3-Metoxi-4-metilpicolinonitrilo (103c)

Una mezcla de **103b** (1,5 g, 9,52 mmol), $Zn(CN)_2$ (2,24 g, 19,04 mmol), dppf (1,06 g, 1,90 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (872 mg, 0,952 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **103c** (1 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 149,3.

Etapa 3. (3-Metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanamina (103d)

A una mezcla de **103c** (1,5 g, 10,12 mmol) y Ni Raney (1,0 g) en MeOH (20 mL) se agregó TFA (1,15 g, 10,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 ºC de una atmósfera de H_2 (50 psi) durante 12 h. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **103d** (1 g, 65% de rendimiento) en forma de un aceite verde. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,41 min, m/z $(M+H)^+$ = 153,4.

Etapa 4. *N*-((3-Metoxi-4-metilpiridin-2-il)metil)formamida (103e)

Una mezcla de HCOOH (3 mL) y Ac_2O (9 mL) se agitó a 50 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. Se agregó una solución de **103d** (1 g, 6,57 mmol) en THF (3 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera

(1 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **103e** (900 mg, 76% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,30 min, m/z $(M+H)^+$ = 181,3.

Etapa 5. 8-Metoxi-7-metilimidazo[1,5-*a*]piridina (103f)

A una solución de **103e** (900 mg, 4,99 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó $POCl_3$ (3,06 g, 19,98 mmol, 1,86 mL) a 0 °C. Después de agitar a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **103f** (650 mg, 80% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,31 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 0,70 min, m/z $(M+H)^+$ = 163,1.

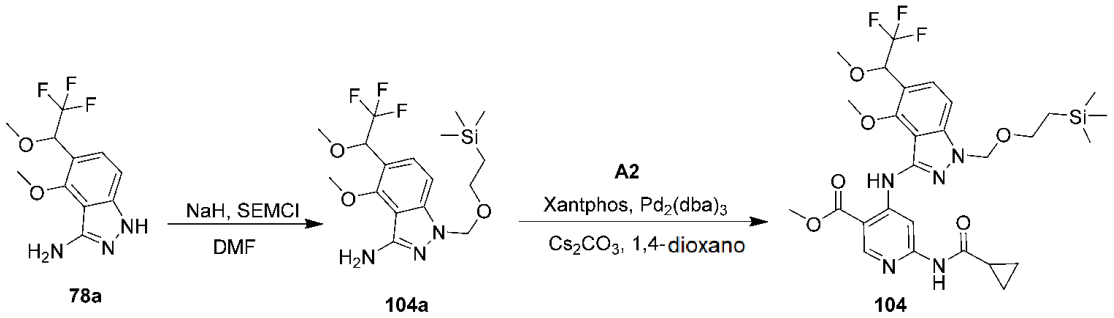
Etapa 6. 1-Bromo-8-metoxi-7-metilimidazo[1,5-*a*]piridina (103g)

A una solución de **103f** (300 mg, 1,85 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NBS (280 mg, 1,57 mmol) en porciones a -60 °C. Se agitó la reacción a -60 °C durante 1 h y se diluyó con H_2O (3 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 50/1) para proporcionar **103g** (280 mg, 63% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3) t_R = 1,15 min, m/z $(M+H)^+$ = 243,0.

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((8-metoxi-7-metilimidazo[1,5-*a*]piridin-1-il)amino)nicotinato (103)

Una mezcla de **103g** (80 mg, 0,332 mmol), **Int. D** (78 mg, 0,332 mmol), BrettPhos Pd G3 (60,2 mg, 66,37 μmol) y Cs_2CO_3 (216 mg, 0,664 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 160 °C durante 6 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **103** (5 mg, 4% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 0,83 min, m/z $(M+H)^+$ = 396,1.

Ejemplo 104



Etapa 1. 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-

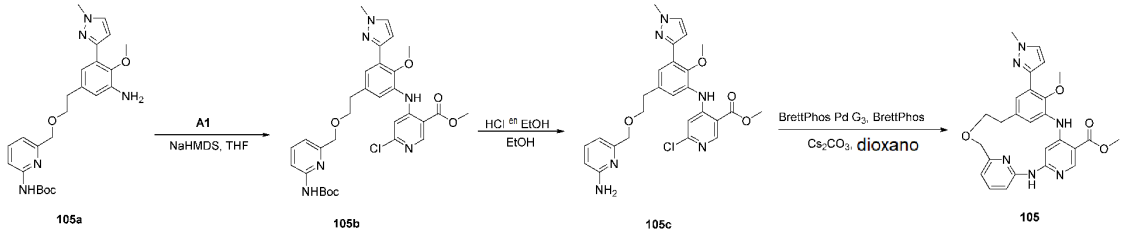
amina (104a)

A una solución de **78a** (350 mg, 1,27 mmol) en DMF (4 mL) se agregó NaH (76 mg, 1,91 mmol, 60% de pureza en aceite mineral) lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó SEMCl (255 mg, 1,53 mmol) a la solución a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar el **104a** (120 mg, 23% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 406,3.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (104)

Una mezcla de **104a** (120 mg, 0,295 mmol), **A2** (90,4 mg, 0,355 mmol), Cs_2CO_3 (192,8 mg, 0,592 mmol), Xantphos (34,2 mg, 0,059 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (54,2 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar el **104** (150 mg, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,15 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,46-5,43 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 0,97-0,93 (m, 6H), 0,01 (s, 9H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 624,2.

Ejemplo 105



Etapa 1. Metilo 4-((5-(2-((6-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)metoxi)etil)-2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-6-cloronicotinato (105b)

A una solución de **105a** (253 mg, 0,56 mmol, WO2022213980A1, página 36-37) y **A1** (210 mg, 1,02 mmol) en THF seco (5 ml) se agregó NaHMDS (0,8 mL, 1,6 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se inactivó con MeOH (2 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (MeOH:DCM = 6:94) para proporcionar el compuesto **105b** (138 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,07 min, m/z $(M+H)^+$ = 623,2.

Etapa 2. Metilo 4-((5-(2-((6-aminopiridin-2-il)metoxi)etil)-2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-6-cloronicotinato (105c)

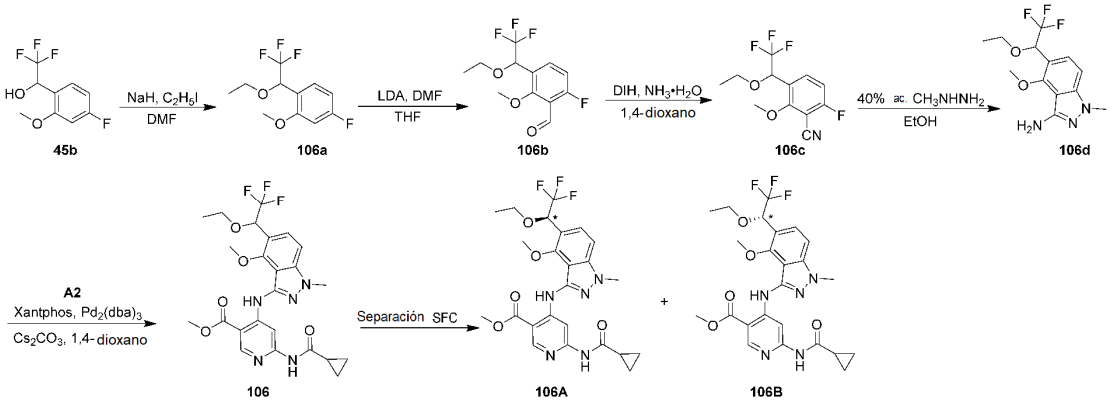
Una mezcla de **105b** (138 mg, 0,22 mmol) y HCl/EtOH (0,5 mL, 5 mmol) en EtOH (0,5 mL) se agitó

a 40 °C durante 1 h. Luego, el solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante una columna de cromatografía de fase inversa (ACN:Agua = 1:1, $NaHCO_3$ al 0,05% estaba contenido en agua) para proporcionar el compuesto **105c (**48 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 523,2.

Etapa 3. Metilo 10-metoxi-11-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-16-oxa-2,4,8,22-tetraazatotraciclo[16.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]tetracosa-1(22),3,5,7(24),9(23),10,12,18,20-nonaeno-6-carboxilato (105)

A una mezcla agitada de **105c** (28 mg, 0,054 mmol), Cs_2CO_3 (42 mg, 0,13 mmol) y BrettPhos (3,2 mg, 0,006 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (3,8 mg, 0,004 mmol). Y la mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de N_2 a 110 ºC durante 3,5 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante TLC *Prep* (MeOH:DCM = 1:40) para proporcionar un producto bruto que se purificó adicionalmente mediante HPLC *Prep* (Método E) para proporcionar el compuesto **105** (2,0 mg, 7,7% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,83 min, m/z $(M+H)^+$ = 487,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,60 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 2H).

Ejemplo 106



Etapa 1. 1-(1-Etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (106a)

A una solución de **45b** (5 g, 22,31 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente NaH (1,07 g, 26,77 mmol, 60% de pureza en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 ºC. Luego se agregó CH_3CH_2I (10,44 g, 66,92 mmol) a la reacción a 0 ºC y la mezcla se agitó a 35 ºC durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 30/1) para proporcionar **106a** (3,45 g, 61% de rendimiento) en forma de un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,53 (dd, *J* =10,8, 2,4 Hz, 1H),

5,07(q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,73-3,40 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. 3-(1-Etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (106b)

A una solución de **106a** (3,45 g, 13,68 mmol) en THF (30 mL) se agregó LDA (20,5 mL, 41 mmol, 2 M en THF) gota a gota durante 30 min a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se agregó DMF (3,00 g, 3,18 mL, 41,04 mmol) a la solución gota a gota a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h a la misma temperatura. Se inactivó la mezcla de reacción con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **106b** (3 g, 78% de rendimiento) como un líquido amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3. 5-(1-Etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-amina (106c)

A una solución de **106b** (3 g, 10,71 mmol) en $NH_3 \cdot H_2O$ (15 mL) y 1,4-dioxano (15 mL) se agregó lentamente 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1,38 g, 10,71 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **106c** (2,1 g, 71% de rendimiento) como un líquido amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 3-(1-Etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (106d)

A una solución de **106c** (500 mg, 1,80 mmol) en EtOH (4 mL) se agregó metilhidrazina ac. 40% (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (3 mL) y se extrajo con EtOAc (4 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **106d** (300 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,25 min, m/z $(M+H)^+$ = 304,3.

Etapa 5. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (106)

Una mezcla de **106d** (80 mg, 0,264 mmol), **A2** (80 mg, 0,317 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (48,3 mg, 52,7 µmol), Xantphos (30,5 mg, 52,7 µmol) y Cs_2CO_3 (172 mg, 0,527 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar **106** (100 mg, 73% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,83-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1.

Etapa 6. Metilo (*R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (106A) y Metilo (*S**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-

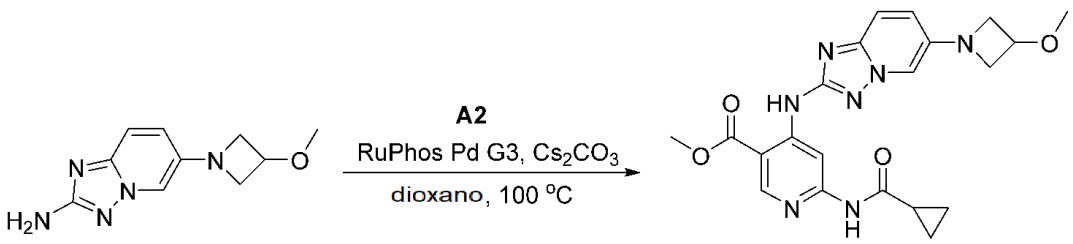
((5-(1-etoxi-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (106B)

106 (100 mg, 0,14 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/IPA/DEA = 70/30/0,3) para proporcionar **106A** (34,2 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco y **106B** (39,1 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco.

106A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,37-5,34 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,83-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1. HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA/DEA = 80/20/0,2): t_R = 10,15 min.

106B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,83-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1. HPLC quiral (Método 8, Hex/IPA/DEA = 80/20/0,2): t_R = 13,81 min.

Ejemplo 107

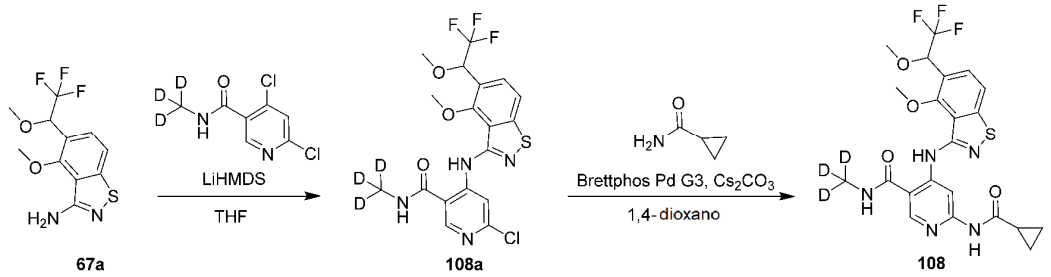


64a **107**

Etapa 1. Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[6-(3-metoxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino]piridina-3-carboxilato (107)

Una mezcla de **A2** (50 mg, 0,20 mmol), **64a** (43 mg, 0,20 mmol, WO2021170046A1 P29), RuPhos Pd G3 (16 mg, 0,02 mmol), Cs_2CO_3 (192 mg, 0,60 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM es 0-8%) y HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **107** (51,3 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,98 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,81 (brs, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 7,2 Hz, 4,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (dd, *J* = 7,2 Hz, 4,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 2H), 0,96-0,88 (m, 2H). LC-MS (Método 4) t_R = 5,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 438,3.

Ejemplo 108



67a 108a 108

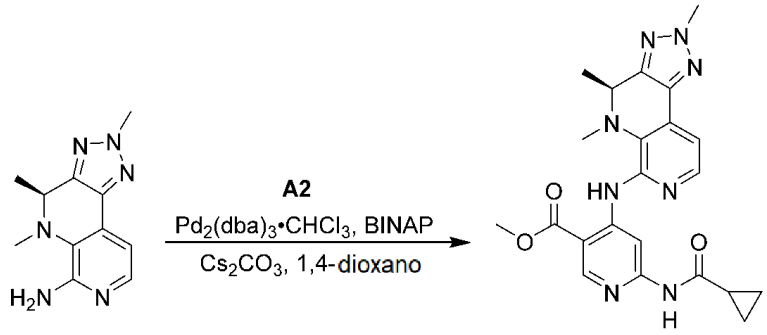
Etapa 1. 6-cloro-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (108b)

A una solución de **67a** (80 mg, 0,273 mmol) y 4,6-dicloro- *N*-(metil-d_3)nicotinamida (68,3 mg, 0,328 mmol) en THF (0,3 mL) se agregó LiHMDS (1,1 mL, 1,1 mmol, 1 M en THF) a -40 °C. Después de agitar durante 4 h a -40 °C, la reacción se inactivó con H_2O (2 mL) y el disolvente orgánico se evaporó. El sólido formado se filtró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **108a** (20 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,53 min, m/z $(M+H)^+$ = 464,2.

Etapa 2. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (108)

Una mezcla de **108a** (20 mg, 0,043 mmol), ciclopropanocarboxamida (18,3 mg, 0,216 mmol), Brettphos Pd G3 (7,8 mg, 0,0086 mmol) y Cs_2CO_3 (28,1 mg, 0,086 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **108** (12 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,37-5,32 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 2H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,95 min, m/z $(M+H)^+$ = 513,1.

Ejemplo 109



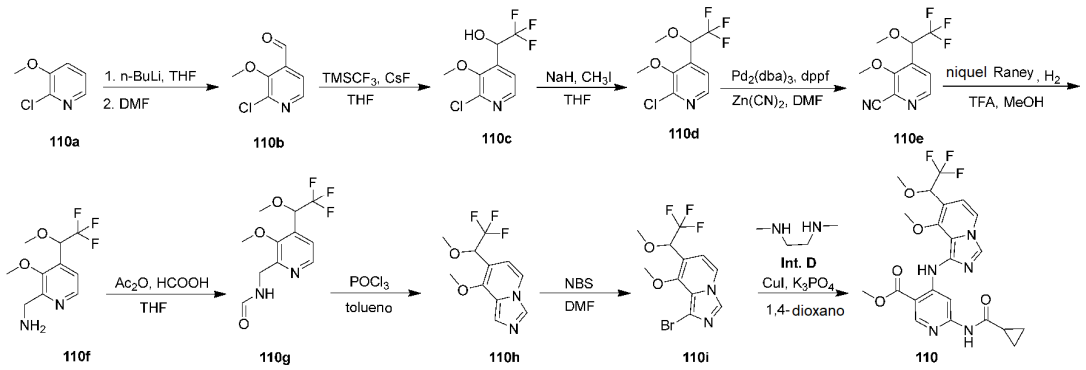
109a 109

Etapa 1. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2,4,5-trimetil-4,5-dihidro-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*][1,7]naftiridin-6-il)amino)nicotinato (109)

Una mezcla de **109a** (30 mg, 0,130 mmol, WO 2022175747, P130), **A2** (49,8 mg, 0,195 mmol),

Cs_2CO_3 (127,4 mg, 0,391 mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (13,3 mg, 13,03 µmol) y BINAP (8,1 mg, 13,03 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C en atmósfera de N_2 durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **109** (17,2 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 449,1. HPLC quiral (Método 12): t_R = 9,06 min.

Ejemplo 110



Etapa 1. 2-cloro-3-metoxiisonicotinaldehide (110b)

A una solución de **110a** (15 g, 104,48 mmol) en THF (100 mL) se agregó n-BuLi (46 mL, 114,93 mmol, 2,5 M en THF) gota a gota durante 30 min a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se agregó DMF (11,45 g, 156,72 mmol) a la solución gota a gota a -60 °C. La reacción se agitó durante otras 2 h a la misma temperatura. Se inactivó la mezcla de reacción con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar **110b** (14 g, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 172,0.

Etapa 2. 1-(2-cloro-3-metoxipiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (110c)

A una solución de **110b** (18 g, 62,94 mmol) y $TMSCF_3$ (17,88 g, 125,89 mmol) en THF (200 mL) se agregó CsF (191,22 mg, 1,26 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que se agregó HCl 1 M (20 mL) a la reacción, la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. El pH se ajustó a 8 con *sat.* $NaHCO_3$ y luego se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 4/1) para proporcionar **110c** (12,5 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H),

3,89 (s, 3H).

Etapa 3. 2-cloro-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)piridina (110d)

A una solución de **110c** (6 g, 24,83 mmol) y CH_3I (3,88 g, 27,32 mmol) en THF (60 mL) se agregó lentamente NaH (1,19 g, 29,80 mmol, 60% en aceite mineral) a 0ºC. Después de agitar a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar **110d** (4,20 g, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Etapa 4. 3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)picolinonitrilo (110e)

Una mezcla de **110d** (3,80 g, 14,87 mmol), $Zn(CN)_2$ (3,48 g, 29,73 mmol), dppf (824,1 mg, 1,49 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (680,6 mg, 0,74 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 85 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA=10/1) para dar **110e** (3,40 g, 92% de rendimiento) como un líquido marrón. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 247,1.

Etapa 5. (3-Metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)piridin-2-il)metanamina (110f)

Una mezcla de **110e** (1,5 g, 6,09 mmol), níquel Raney (5 g, 6,09 mmol) y TFA (694,7 mg, 6,09 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h en una atmósfera de H_2 (1 atm). La mezcla se filtró y se concentró. Y el residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **110f** (600 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 251,1.

Etapa 6. N-((3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)piridin-2-il)metil)formamida (110g)

Una mezcla de HCOOH (5 mL) y Ac_2O (6 mL) se agitó a 50ºC durante 1 h. Y se agregó una solución de **110f** (600,0 mg, 2,40 mmol) en THF (4 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar **110g** (520 mg, 78% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 279,3.

Etapa 7. 8-Metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)imidazo[1,5-a]piridina (110h)

A una solución de **110g** (470 mg, 1,69 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó $POCl_3$ (1,30 g, 8,45 mmol) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a 100ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se basificó con solución de Na_2CO_3 (10 mL) para ajustar a pH > 8. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **110h** (420,0 mg, 1,61 mmol) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 261,3.

Etapa 8. 1-Bromo-8-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)imidazo[1,5-a]piridina (110i)

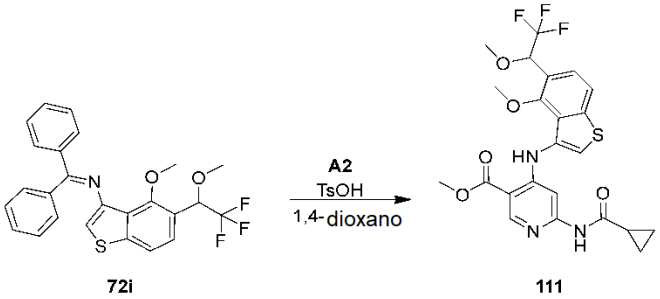
A una solución de **110h** (300,0 mg, 1,15 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NBS (174,4 mg, 0,979

mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **110i** (200 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,03 min, m/z $(M+H)^+$ = 341,0.

Etapa 9. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((8-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il)amino)nicotinato (110)

Una mezcla de **110i** (70,0 mg, 0,206 mmol), **Int. D** (72,8 mg, 309,64 mmol), *N*,*N*-dimetiletano-1,2-diamina (9,1 mg, 0,103 mmol), CuI (19,7 mg, 0,103 mmol) y K_3PO_4 (87,6 mg, 0,413 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH = 20/1) y TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **110** (2,5 mg, 2% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 0,81-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 0,913 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1.

Ejemplo 111

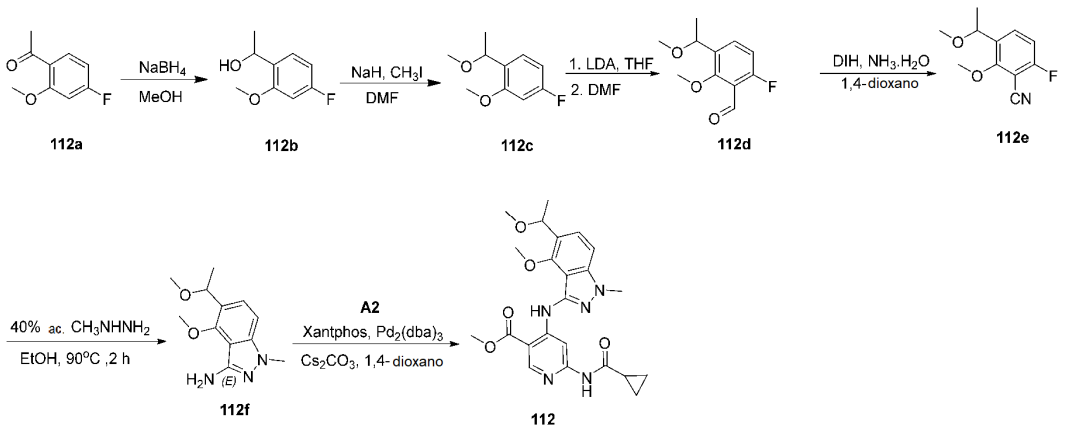


72i 111

Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzo[b]tiofen-3-il)amino)nicotinato (111)

Una mezcla de **72i** (50,0 mg, 0,110 mmol), **A2** (28,0 mg, 0,111 mmol) y TsOH (1,9 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **111** (4,2 mg, 7,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,1.

Ejemplo 112



Etapa 1. 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ol (112b)

A una solución de **112a** (4 g, 23,79 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó $NaBH_4$ (1,35 g, 35,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 3/1) para dar **112b** (4 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,39 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 5,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(1-metoxietil)benceno (112c)

A una solución de **112b** (5 g, 29,38 mmol) en DMF (20 mL) se agregó NaH (846,2 mg, 35,26 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Y luego se agregó CH_3I (6,26 g, 44,10 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a 0 °C. Se inactivó con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **112c** (3,7 g, 68% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,32 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,70 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(1-metoxietil)benzaldehide (112d)

A una solución de **112c** (700 mg, 3,80 mmol) en THF (10 mL) se agregó LDA (6 mL 12 mmol, 2 M en THF) gota a gota durante 30 min a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se agregó DMF (833 mg, 11,40 mmol, 882,67 µL) a la solución gota a gota a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h a la misma temperatura. Se inactivó la mezcla con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL *2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **112d** (600 mg, 74% de rendimiento) como un líquido amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(1-metoxietil)benzonitrilo (112e)

A una solución de **112d** (600 mg, 2,83 mmol) en dioxano (5 mL) y $NH_3.H_2O$ (5 mL) se agregó lentamente 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (1,07 g, 2,83 mmol) a 0 °C y la mezcla se

agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar el **112e** en bruto (500 mg, 85% de rendimiento) en forma de un líquido amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

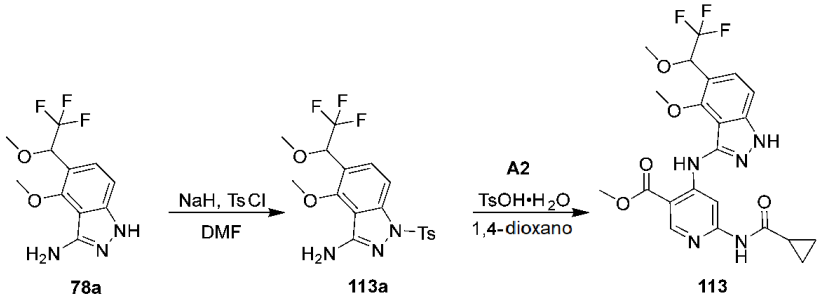
Etapa 5. 4-Metoxi-5-(1-metoxietil)-1-metil-1H-indazol-3-amina (112f)

Una solución de **112e** (380 mg, 1,82 mmol), *ac.* La metilhidrazina (1 mL, 40% en agua) y EtOH (3 mL) en un tubo sellado de 10 mL se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1 a 1/1) para proporcionar **112f** (30 mg, 7% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 236,0.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1-metoxietil)-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (112)

Una mezcla de **112f** (20 mg, 85,00 µmol), **A2** (32,4 mg, 127,51 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,8 mg, 8,5 µmol), Xantphos (9,8 mg, 17,00 µmol), Cs_2CO_3 (55,4 mg, 170,01 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 8 h en atmósfera de N_2. El solvente se eliminó después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH= 20/1) para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **112** (30 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 4,78 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,85-0,79 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 454,1.

Ejemplo 113



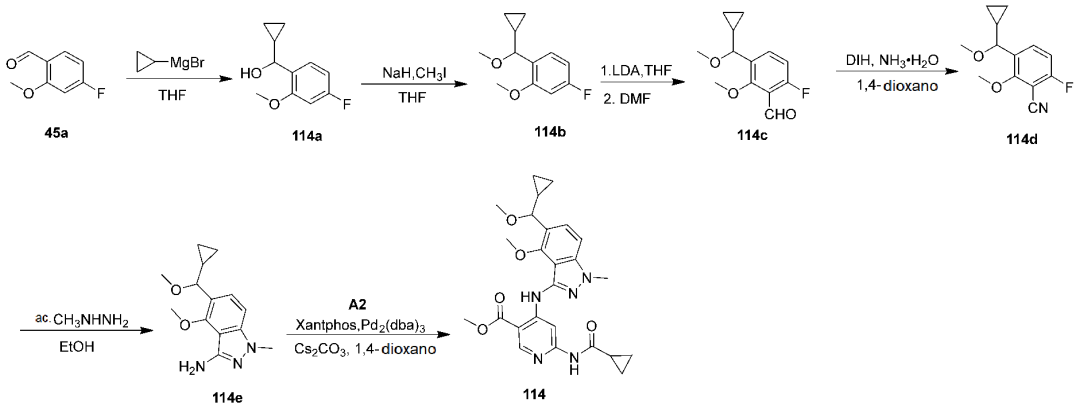
Etapa 1. 4-Metoxi-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (113a)

A una solución de **78a** (190 mg, 0,69 mmol) en DMF (2 mL) se agregó lentamente NaH (42 mg, 1,04 mmol, 60% en aceite mineral) a 0ºC. Después de agitar a 0ºC durante 30 min, la reacción se agregó con cloruro de tosilo (71,6 mg, 0,828 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h y se vertió en agua con hielo (2 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar **113a** (180 mg, 61% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,36 min, m/z $(M+H)^+$ = 430,3.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (113)

A una solución de **113a (**130 mg, 0,303 mmol) y **A2** (100 mg, 0,394 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó $TsOH \cdot H_2O$ (5,8 mg, 30,27 µmol) y la mezcla se agitó a 110 ºC durante 96 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **113** (10 mg, 7% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,24 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1.

Ejemplo 114



Etapa 1. ciclopropil(4-fluoro-2-metoxifenil)metanol (114a)

A una solución de **45a** (1 g, 6,49 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente bromuro de ciclopropilmagnesio (19,5 mL, 9,7 mmol, 0,5 M en THF) a -30ºC y la mezcla se agitó a -30ºC durante 1 h. Después de que la mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 h, se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 40/1) para proporcionar **114a** (900 mg, 71% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,28 (m, 1H), 6,61-6,52 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,54 (brs, 1H), 1,24-1,29 (m, 1H), 0,58-0,54 (m, 1H), 0,43-0,36 (m, 2H), 0,32-0,25 (m, 1H).

Etapa 2. 1-(ciclopropil(metoxi)metil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (114b)

A una solución de **114a** (900 mg, 4,59 mmol) en THF (9 mL) se agregó NaH (220 mg, 5,50 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se agregó CH_3I (1,95 g, 13,76 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. Y luego la solución se agitó a 35 °C durante 12 h. Se vertió en agua con hielo (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 30/1) para proporcionar **114b** (800 mg, 83% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,53 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,54-0,46 (m, 1H), 0,32-0,25 (m, 3H).

Etapa 3. 3-(ciclopropil(metoxi)metil)-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (114c)

A una solución de **114b** (800 mg, 4,08 mmol) en THF (8 mL) se agregó gota a gota LDA (6,2 mL, 12,4 mmol, 2 M en THF) a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. Luego se agregó DMF (0,95 mL, 12,23 mmol) a la mezcla a -50 °C y la mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. La reacción se *inactivó* con sat. NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **114c** (700 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 3-(ciclopropil(metoxi)metil)-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (114d)

A una solución de **114c** (700 mg, 3,12 mmol) en $NH_3 \cdot H_2O$ (4 mL) y 1,4-dioxano (4 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1,19 g, 3,12 mmol) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **114d** (500 mg, bruto) como un líquido amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

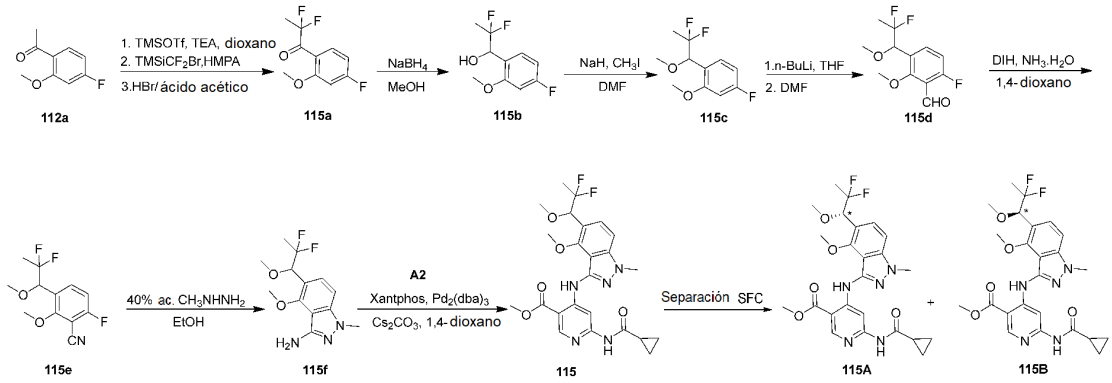
Etapa 5. 5-(ciclopropil(metoxi)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (114e)

Una mezcla de **114d** (500 mg, 2,13 mmol) y metilhidrazina ac. 40% (2 mL) en EtOH (4 mL) se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (4 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **114e** (20 mg, 4,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,13 min, m/z $(M+H)^+$ = 262,2.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(ciclopropil(metoxi)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (114)

Una mezcla de **114e** (20 mg, 0,0765 mmol), **A2** (23,4 mg, 0,918 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14,1 mg, 0,0153 mmol), Xantphos (8,9 mg, 0,0153 mmol) y Cs_2CO_3 (49,9 mg, 0,153 mmol) en 1,4-dioxano (0,2 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **114** (5 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 1H), 0,86-0,81 (m, 4H), 0,61-0,48 (m, 2H), 0,36-0,34 (m, 1H), 0,33-0,31 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,30 min, m/z $(M+H)^+$ = 480,2.

Ejemplo 115



Etapa 1. 2,2-Difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ona (115a)

A una solución de **112a** (1 g, 5,95 mmol) y TEA (842 mg, 8,33 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó TMSOTf (1,59 g, 7,14 mmol) a 0 °C. Luego se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó a 20 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió a 10 °C, se agregó $TMSCF_2Br$ (4,23 g, 20,81 mmol) seguido de HMPA (3,20 g, 17,84 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió turbia en primer lugar y finalmente se convirtió en una mezcla de dos fases. La mezcla se evaporó a presión reducida. Luego se agregó al residuo HBr en ácido acético (16,04 g, 65,41 mmol, 33% de pureza) seguido de H_2O (1,18g, 65,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado (65 mL) y se diluyó con agua (15 mL). Se filtró el sólido y se extrajo el filtrado con EtOAc (80 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 19/1) para proporcionar **115a** (1,09 g, 84% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54-7,50 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,73 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H).

Etapa 2. 2,2-Difluoro-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ol (115b)

A una solución de **115a** (1,09 g, 5,00 mmol) en MeOH (11 mL) se agregó $NaBH_4$ (378,00 mg, 9,99 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 20 °C durante 2 h, la reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar **115b** (1,09 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (m, 1H), 6,75-6,64 (m, 2H), 5,20-5,13 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,59 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H).

Etapa 3. 1-(2,2-Difluoro-1-metoxipropil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (115c)

A una solución de **115b** (485 mg, 2,20 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (106 mg, 2,64 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó CH_3I (469 mg, 3,30 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se vertió en agua helada (5 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar **115c** (410 mg, 79% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,38 (m, 1H), 6,73-6,88 (m, 1H), 6,65-6,61 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,56

(t, *J* = 19,2 Hz, 3H).

Etapa 4. 3-(2,2-Difluoro-1-metoxipropil)-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (115d)

A una solución de **115c** (95 mg, 0,406 mmol) en THF (1 mL) se agregó n-BuLi (0,51 mL, 0,81 mmol, 1,6 M en hexanos) a -50 °C. Luego, la mezcla se agitó a -50 °C durante 30 min. Se agregó DMF (89 mg, 1,22 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (6 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **115d** (100 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. 3-(2,2-Difluoro-1-metoxipropil)-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (115e)

A una solución de **115d** (100 mg, 0,381 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL) y $NH_3 \cdot H_2O$ (0,6 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (144,9 mg, 0,381 mmol) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **115e** (98 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 6. 5-(2,2-Difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (115f)

Una mezcla de **115e** (98 mg, 0,378 mmol) y ac. metilhidrazina (1 mL, 40% en agua) en EtOH (1 mL) se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/EtOAc = 5/1) para proporcionar **115f** (17 mg, 16% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 285,8.

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (115)

Una mezcla de **115f** (17 mg, 59,60 µmol), **A2** (16,7 mg, 65,55 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (10,9 mg, 11,92 µmol), Cs_2CO_3 (38,8 mg, 0,119 mmol) y Xantphos (6,9 mg, 11,92 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **115** (9,8 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,07-2,01(m, 1H), 1,66 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H), 0,86-0,80 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 3,76 min, m/z $(M+H)^+$ = 504,2.

Etapa 8. Metilo (*S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (115A) y Metilo (*R**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (115B)**

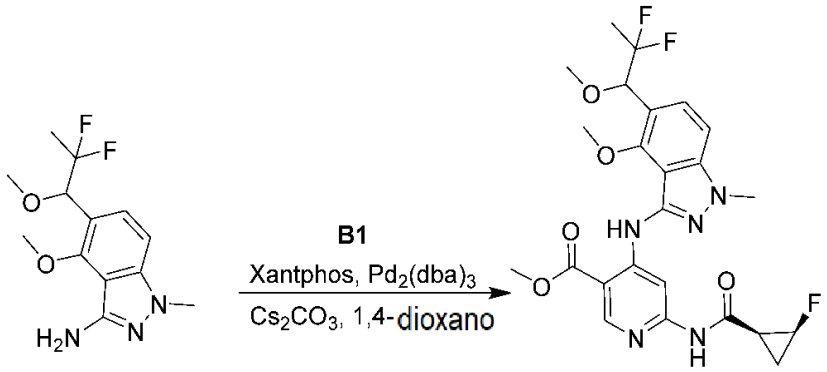
115 (7,7 mg, 15,29 µmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método N) para proporcionar

115A (1,7 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **115B** (2,2 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

115A: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 504,1. HPLC quiral (Método 13) t_R = 14,32 min.

115B: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 4,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 504,1. HPLC quiral (Método 13) t_R = 15,82 min.

Ejemplo 116

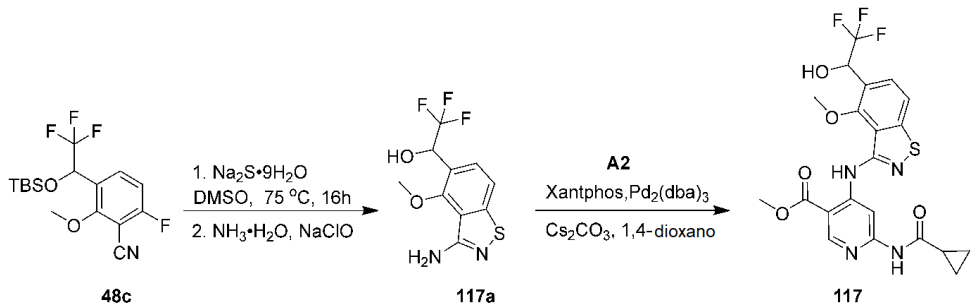


115f **116**

Metilo 4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)nicotinato (116)

Una mezcla de **115f** (20 mg, 70,1 µmol), **B1** (21,0 mg, 77,1 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,8 mg, 14,02 µmol), Xantphos (8,1 mg, 14,02 µmol) y Cs_2CO_3 (45,7 mg, 140,2 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **116** (9,3 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,05-4,79 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,41-2,17 (m, 1H), 1,66 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H), 1,12-0,85 (m, 2H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1.

Ejemplo 117



48c **117a** **117**

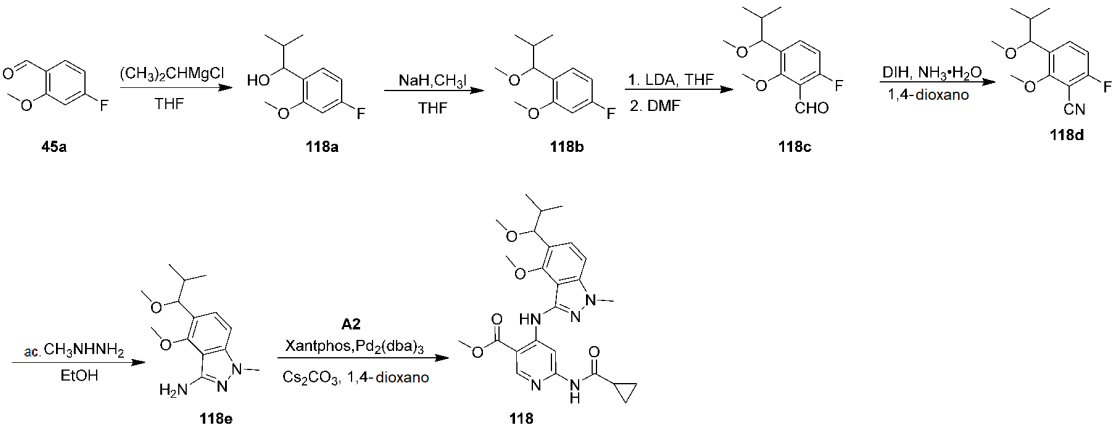
Etapa 1. 1-(3-Amino-4-metoxibenzo[*d*]isotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (117a)

Una mezcla de **48c** (200 mg, 0,55 mmol), $Na_2S·9H_2O$ (264 mg, 1,10 mmol) y DMSO (3 mL) en tubo de sellado se agitó a 75 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución de hipoclorito de sodio (3 mL) a hidróxido de amonio (3 mL) en un baño de agua helada. A esto se agregó la solución de reacción anterior gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 min a esta temperatura y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar el compuesto **117a** (50 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,50-5,48 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzo[*d*]isotiazol-3-il)amino)nicotinato (117)

Una mezcla de 117a (28 mg, 100,6 μmol), **A2** (28,2 mg, 100,6 μmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,4 mg, 20,13 μmol), Xantphos (11,7 mg, 20,13 μmol) y Cs_2CO_3 (65,6 mg, 201,3 μmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 8 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 19/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **117** (8,7 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,00-0,83 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 497,0.

Ejemplo 118



Etapa 1. 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (118a)

A una solución de **45a** (2 g, 12,98 mmol) en THF (20 mL) se agregó lentamente cloruro de (isopropil)magnesio (9,8 mL, 19,5 mmol, 2 M en THF) a -40ºC y la mezcla se agitó a -40ºC durante 1 h. Después de que la mezcla se agitó a 25ºC durante 1 h, se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 40/1) para proporcionar **118a** (1,8 g, 70% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,20 (m, 1H), 6,86-6,58 (m, 2H), 4,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H),

3,81 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(1-metoxi-2-metilpropil)benceno (118b)

A una solución de **118a** (1,8 g, 9,08 mmol) en THF (15 mL) se agregó NaH (545 mg, 13,62 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, a la mezcla se agregó CH_3I (2,58 g, 18,16 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se agitó a 35 °C durante 12 h. La solución se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La fase orgánica combinada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 30/1) para proporcionar **118b** (1,17 g, 61% de rendimiento) en forma de un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 6,51 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropil)benzaldehide (118c)

A una solución de **118b** (1,17 g, 5,51 mmol) en THF (10 mL) se agregó gota a gota LDA (8,3 mL, 16,54 mmol, 2 M en THF) a -50 °C. La mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. Luego se agregó DMF (1,28 mL, 16,54 mmol) a la mezcla a -50 °C y la mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. La reacción se *inactivó* con sat. NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar **118c** (800 mg, bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropil)benzonitrilo (118d)

A una solución de **118c** (800 mg, 3,33 mmol) en $NH_3 \cdot H_2O$ (4 mL) y 1,4-dioxano (4 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1,27 g, 3,33 mmol) en un baño de hielo. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La capa orgánica se concentró para proporcionar **118d** (600 mg, bruto) como un líquido amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. 4-Metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropil)-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (118e)

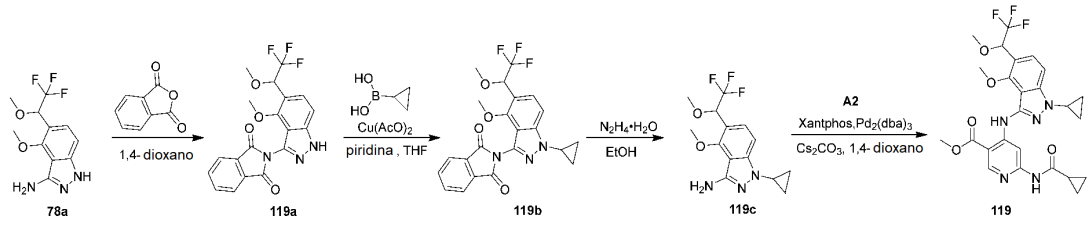
Una mezcla de **118d** (600 mg, 2,13 mmol) y ac. 40% de metilhidrazina (2 mL) en EtOH (4 mL) se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (4 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **118e** (45 mg, 6,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,25 min, m/z $(M+H)^+$ = 263,8.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (118)

Una mezcla de **118e** (45 mg, 170,8 μmol), **A2** (50,2 mg, 205,1 μmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,3 mg, 34,1 μmol), Xantphos (19,8 mg, 34,1 μmol) y Cs_2CO_3 (111,4 mg, 341,8 μmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **118** (40 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 2H), 9,16 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz,

1H), 4,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,85-0,81 (m, 4H), 0,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 482,1.

Ejemplo 119



Etapa 1. 2-(4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)isoindolina-1,3-diona (119a)

Una mezcla de **78a** (500 mg, 1,82 mmol) e isobenzofuran-1,3-diona (1,08 g, 7,27 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó durante 14 h a 105 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar **119a** (300 mg, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,36 min, m/z $(M+H)^+$ = 405,8.

Etapa 2. 2-(1-ciclopropil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il) isoindolina-1,3-diona (119b)

Una mezcla de **119a** (260 mg, 0,64 mmol), ácido ciclopropilborónico (165,3 mg, 1,92 mmol), piridina (50,7 mg, 0,64 mmol, 51,67 µL) y $Cu(OAc)_2$ (174,8 mg, 0,96 mmol) en THF (6 mL) se agitó a 70 °C durante 14 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua con hielo (5 mL) y se extrajo con DCM (10 mL*3). Luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **119b** (320 mg, 90% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 445,9.

Etapa 3. 1-ciclopropil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (119c)

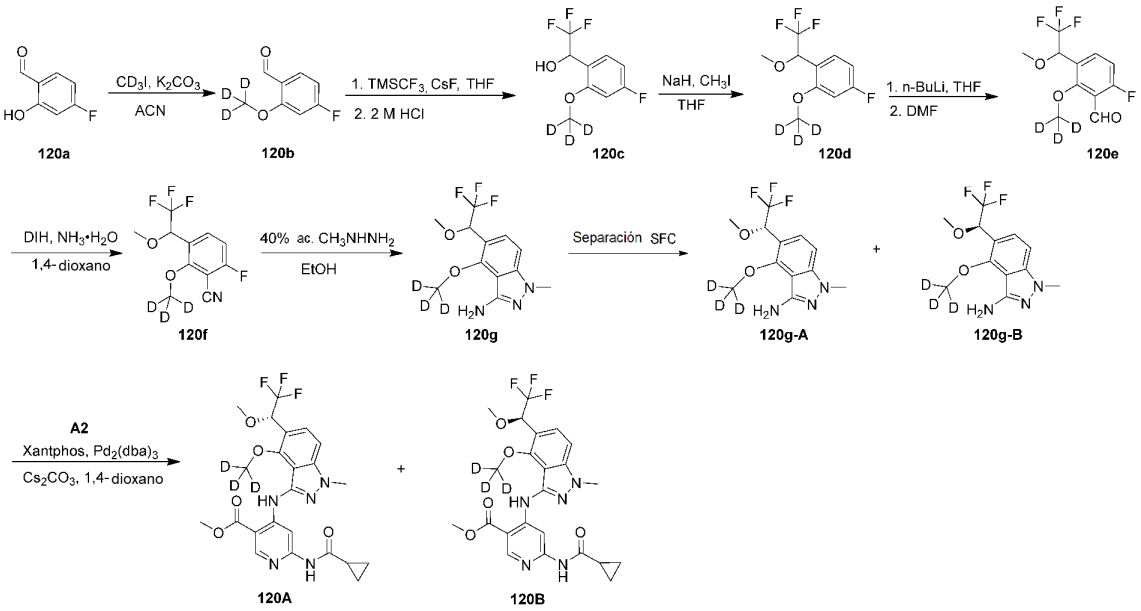
A una solución de **119b** (300 mg, 0,674 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó hidróxido de hidrazinio (3 mL, 98% de pureza) y se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente se retiró, luego el residuo se extrajo con DCM (5 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar **119**c **(**100 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,27 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,16 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,00-0,98 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 316,2.

Etapa 4. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-ciclopropil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (119)

Una mezcla de **119c** (40 mg, 0,127 mmol), **A2** (35,5 mg, 0,147 mmol), Xantphos (14,7 mg, 25,37 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (23,2 mg, 25,37 µmol mmol) y Cs_2CO_3 (82,7 mg, 0,254 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar **119** (35 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30-5,28 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,30-1,29 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 2H), 0,84-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,30 min, m/z $(M+H)^+$= 534,1.

Ejemplo 120



Etapa 1. 4-Fluoro-2-(metoxi-*d*$_3$)benzaldehide (120b)

A una solución de **120a** (5 g, 35,69 mmol) y K_2CO_3 (9,86 g, 71,37 mmol) en ACN (50 mL) se agregó CD_3I (15,52 g, 107,06 mmol) y la mezcla se agitó a 35ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 50/1) para dar **120b** (5 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,29 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 6,67-6,59 (m, 2H).

Etapa 2. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-fluoro-2-(metoxi-*d*$_3$)fenil)etan-1-ol (120c)

A una solución de 120b (5 g, 31,82 mmol) y TMSCF3 (9,05 g, 63,63 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente CsF (96,7 mg, 0,636 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó a 20ºC durante 1 h. Luego, la mezcla se *agregó* con ac. HCl (2 M, 20 mL) y se agitó a 35ºC durante 8 h. Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **120c** (5,3 g, 73% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 10,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H).

Etapa 3. 4-Fluoro-2-(metoxi-*d*$_3$)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benceno (120d)

A una solución de **120c** (5,3 g, 23,33 mmol) en THF (50 mL) se agregó lentamente NaH (1,40 g, 35,00 mmol, 60% en aceite mineral) a 0ºC y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. A la mezcla se agregó CH_3I (9,94 g, 69,99 mmol) a 0ºC y se agitó a 35ºC durante 3 h. Luego se vertió en agua

helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 30/1) para proporcionar **120d** (5,3 g, 94% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,63 (dd, *J* = 10,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,08 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

Etapa 4. 6-Fluoro-2-(metoxi-*d*$_3$)-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzaldehide (120e)

A una solución de **120d** (1 g, 4,15 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-BuLi (5,2 mL, 8,32 mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota durante 30 min a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Luego se agregó DMF (0,96 mL, 12,44 mmol) a la solución gota a gota a -60 °C. La reacción se agitó durante otra 1 h a la misma temperatura y se inactivó con HCl 4 M (5 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **120e** (900 mg, 81% de rendimiento) como un líquido amarillo.

Etapa 5. 6-Fluoro-2-(metoxi-*d*$_3$)-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzonitrilo (120f)

A una solución de **120e** (900 mg, 3,35 mmol) en $NH_3 \cdot H_2O$ (6 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se agregó lentamente 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1,27 g, 3,34 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 25ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró para proporcionar **120f** (800 mg, 90% de rendimiento) como un líquido amarillo.

Etapa 6. 4-(Metoxi-*d*$_3$)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (120g)

A una solución de **120f** (800 mg, 3,01 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó ac. metilhidrazina (5 mL, 40% en agua). La reacción se agitó a 70ºC durante 3 h. Luego se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar **120g** (420 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,21-5,17 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (s, 3H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 293,3.

Etapa 7. (*S*)-4-(metoxi-*d*$_3$)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (120g-A) y (*R*)-4-(metoxi-*d*$_3$)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-amina (120g-B)

Se separaron **120g** (420 mg, 1,44 mmol) mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/EtOH = 80/20) para proporcionar **120g-A (**180 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco y **120g-B** (182 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco.

120g-A: HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 80\20, Tamaño de columna 4,6 mm*150 mm 3um) t_R = 6,22 min.

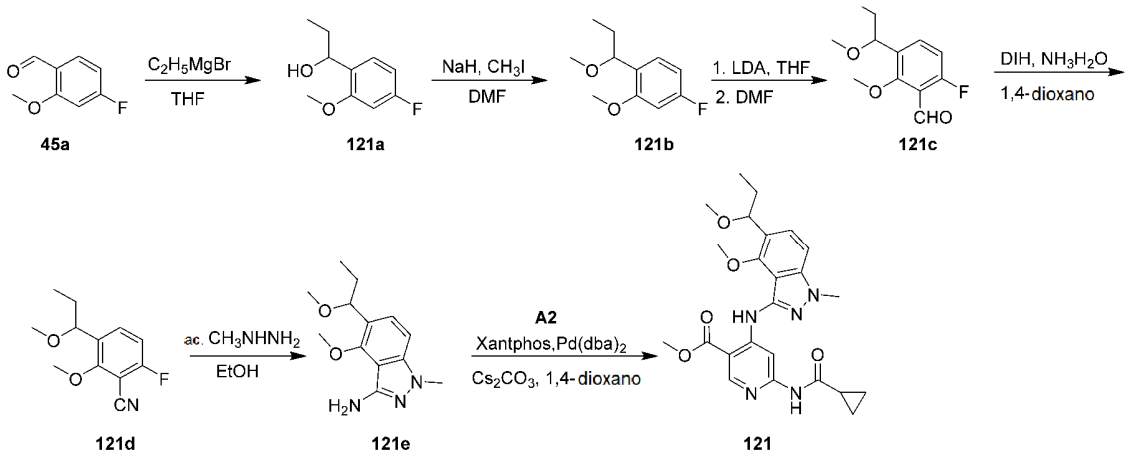
120g-B: HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH = 80\20, Tamaño de columna 4,6 mm*150 mm 3um) t_R = 7,16 min.

Etapa 8. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-*d*$_3$)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (120A) y Metilo (*R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-*d*$_3$)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (120B)

Una mezcla de **120g-A** (37 mg, 0,127 mmol), **A2** (38,7 mg, 0,152 mmol), Cs_2CO_3 (82,5 mg, 0,253 mmol), Xantphos (14,7 mg, 0,0253 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (23,2 mg, 0,0253 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para dar **120A** (27 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 0,84-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,24 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,1. HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH\DEA = 90\10\0,2): t_R = 19,63 min.

Una mezcla de **120g-B** (36,0 mg, 123 µmol), **A2** (37,6 mg, 148 µmol), Cs_2CO_3 (80,3 mg, 246 µmol), Xantphos (7,1 mg, 12,32 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (11,3 mg, 12,32 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 5 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para proporcionar **120B** (23 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 0,84-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,24 min, m/z $(M+H)^+$ = 511,1. HPLC quiral (Método 8, Hex\EtOH\DEA = 90\10\0,2): t_R = 18,54 min.

Ejemplo 121



Etapa 1. 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)propan-1-ol (121a)

A una solución de **45a** (2 g, 12,98 mmol) en THF (10 mL) se agregó bromuro de etilmagnesio (13 mL, 26 mmol, 2 M en THF) a -60 °C. La reacción se agitó durante 2 h a -60 °C y se *inactivó* con sat. NH_4Cl (30 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (30 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **121a** (2,1 g, 88% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 1H), 0,82 (t, *J* =7,6 Hz, 3H).

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(1-metoxipropil)benceno (121b)

A una solución de **121a** (2,1 g, 11,40 mmol) en DMF (20 mL) se agregó NaH (410,4 mg, 17,10

mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, a la mezcla se agregó CH_3I (4,85 g, 34,20 mmol) y se agitó a 20 °C durante 12 h. Se apagó con *sat.* NH_4Cl (30 mL) a 0 °C. Se extrajo la mezcla con EtOAc (30,0 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **121b** (2,1 g, 93% de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,18 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 0,81 (t, *J* =7,2 Hz, 3H).

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(1-metoxipropil)benzaldehide (121c)

A una solución de **121b** (1 g, 5,04 mmol) en THF (10 mL) se agregó LDA (7,5 mL, 15 mmol, 2 M en THF) gota a gota a -60 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 1 h a -60 °C. Luego, la mezcla se agregó con DMF (1,11 g, 15,13 mmol, 1,17 mL) gota a gota a -60 °C y se agitó a -60 °C durante 2 h. Se apagó con *sat.* NH_4Cl (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **121c** (1 g, bruto) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(1-metoxipropil)benzonitrilo (121d)

A una solución de **121c** (1 g, 4,42 mmol) en dioxano (5 mL) y $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (1,68 g, 4,42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 35 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NH_4Cl (20 mL). Luego se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar **121d** (800 mg, 81% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. 4-Metoxi-5-(1-metoxipropil)-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (121e)

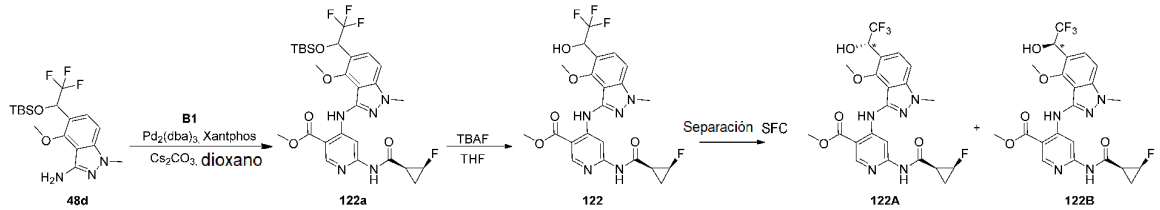
A una solución de **121d** (800 mg, 3,58 mmol) en EtOH (2 mL) se agregó ac. metilhidrazina (4 mL, 40% en agua). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. El solvente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 3/1 a 1/1) para proporcionar **121e** (140 mg, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 249,8.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1-metoxipropil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (121)

Una solución de **121e** (40 mg, 160,4 μmol), **A2** (81,7 mg, 320,9 μmol), $Pd(dba)_2$ (18,5 mg, 32,1 μmol), Xantphos (18,6 mg, 32,1 μmol), Cs_2CO_3 (209,1 mg, 641,8 μmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . Después de que el disolvente se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (PE/EtOAc = 3/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto bruto que se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **121** (20 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 7H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,24 min,

m/z $(M+H)^+$ = 468,1.

Ejemplo 122



Etapa 1. Metilo 4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil) oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il) amino)-6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido) nicotinato (122a)

Una mezcla de **48d** (100 mg, 256,8 µmol), **B1** (77,0 mg, 282,4 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (47,0 mg, 51,35 µmol), Xantphos (29,7 mg, 51,35 µmol) y Cs_2CO_3 (167,3 mg, 513,5 µmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar **122a** (141 mg, 225,3 µmol, 88% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,57 min, m/z $(M+H)^+$ = 625,9.

Etapa 2. Metilo 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il) amino) nicotinato (122)

Una mezcla de **122a** (140 mg, 223,8 µmol) en TBAF (1 mL, 1 M en THF) y THF (1 mL) se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua con hielo (2 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar **122** (40 mg, 35% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 512,1.

Etapa 3. Metilo 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((*S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il) amino) nicotinato (122A) y Metilo 6-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((*R**)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il) amino) nicotinato (122B)**

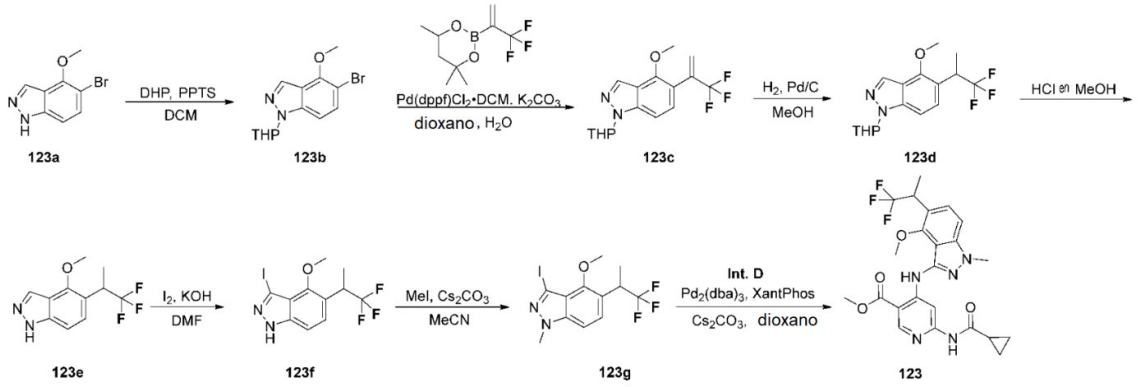
El compuesto **122** (30 mg, 58,66 µmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método G, Hex/IPA = 70/30) para proporcionar **122A** (9 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **122B** (17 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

122A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 512,1. HPLC quiral (Método 8) t_R = 7,26

min.

122B: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 512,0. HPLC quiral (Método 8) t_R = 12,00 min.

Ejemplo 123



Etapa 1. 5-Bromo-4-metoxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (123b)

A una mezcla agitada de **123a** (2,47 g, 10,88 mmol) y PPTS (273 mg, 1,09 mmol) en DCM (25 mL) se le agregó DHP (1,83 g, 21,75 mmol). La mezcla se agitó a 50ºC durante 4 h. Luego, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 7/3) para proporcionar el compuesto **123b** (2,90 g, 86% de rendimiento) como un aceite blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 311,1.

Etapa 2. 4-Metoxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-indazol (123c)

A una mezcla agitada de **123b** (2,90 g, 9,31 mmol), 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (2,5 g, 11,26 mmol) y K_2CO_3 (2,4 g, 17,37 mmol) en dioxano (25 mL) y H_2O (5 mL) se agregó Pd(dppf)Cl_2·DCM (360 mg, 0,44 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de N_2 a 100 ºC durante 16 h. Luego se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego se filtró y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM = 1/10) para proporcionar el compuesto **123c** (2,0 g, 66% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 327,2.

Etapa 3. 4-Metoxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indazol (123d)

Una mezcla de **123c** (1,0 g, 3,06 mmol) y Pd/C (10%, 100 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 16 h. Luego se filtró y se concentró para dar **123d** (1,01 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,51 min, m/z $(M+H)^+$ = 329,2.

Etapa 4. 4-Metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indazol (123e)

Una solución de **123d** (1,01 g, 3,07 mmol) en HCl/MeOH (4 M, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, el solvente se eliminó para proporcionar **123e** (0,74 g, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,81 min, m/z $(M+H)^+$ = 245,1.

Etapa 5. 3-yodo-4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indazol (123f)

A una solución de **123e** (0,74 g, 3,03 mmol) y I_2 (750 mg, 2,95 mmol) en DMF (10 mL) se agregó KOH (580 mg, 10,33 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE = 1/10) para proporcionar el compuesto **123f** (0,96 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,10 min, m/z $(M+H)^+$ = 371,1.

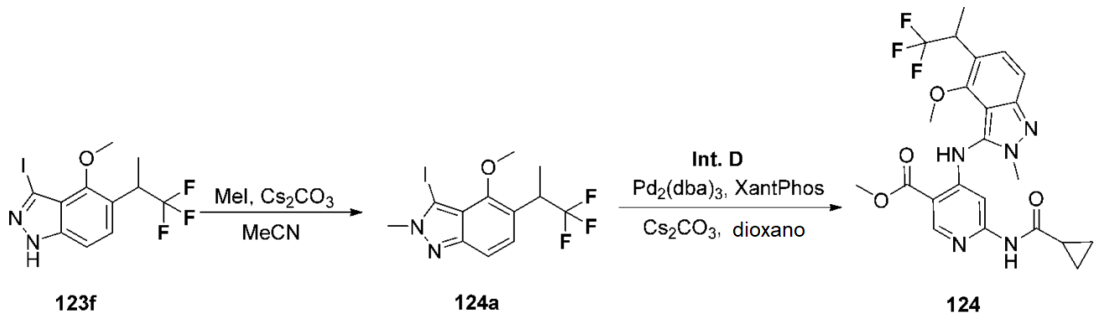
Etapa 6. 3-yodo-4-metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indazol (123g)

A una mezcla de **123f** (0,74 g, 2,0 mmol) y Cs_2CO_3 (1,03 g, 3,16 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agregó CH_3I (319 mg, 2,25 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 2 h. Luego se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE = 1/25) para proporcionar el compuesto **123g** (542 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,45 min, m/z $(M+H)^+$ = 385,1.

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (123)

A una mezcla agitada de **123g** (149 mg, 0,39 mmol) e **Int. D** (112 mg, 0,47 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (38 mg, 0,041 mmol), XantPhos (43 mg, 0,074 mmol) y Cs_2CO_3 (258 mg, 0,79 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de N_2 a 100 ºC durante 16 h. Luego se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EA (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **123** (20,0 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86-0,81 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 492,3.

Ejemplo 124



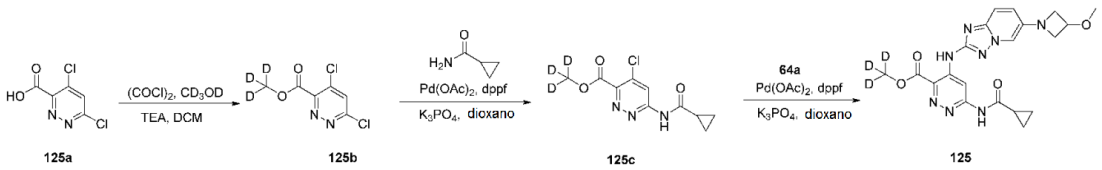
Etapa 1. 3-yodo-4-metoxi-2-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2*H*-indazol (124a)

A una mezcla de **123f** (0,74 g, 2,0 mmol) y Cs_2CO_3 (1,03 g, 3,16 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó MeI (319 mg, 2,25 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. Luego se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE = 1/25) para proporcionar el compuesto **124a** (66 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 385,1.

Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-2-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-2H-indazol-3-il)amino)nicotinato (124)

A una mezcla agitada **de 124a** (18,5 mg, 0,048 mmol) e **Int. D** (20 mg, 0,085 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (4,8 mg, 0,005 mmol), XantPhos (6,7 mg, 0,011 mmol) y Cs_2CO_3 (38 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N_2 a 100 ºC durante 16 h. Luego se concentró y el residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH/DCM = 1/40) para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **124** (6,0 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,71-0,63 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,06 min, m/z $(M+H)^+$ = 492,3.

Ejemplo 125



Etapa 1. Metil-d3 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato (125b)

A una solución de **125a** (2,00 g,10,10 mmol) y TEA (3,09 g, 30,3 mmol) en DCM (20 mL) se agregó $(COCl)_2$ (3,85 g, 30,30 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego se agregó la

solución con CD_3OD (1,09 g, 30,3 mmol), se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 5%~20%) para proporcionar **125b** (1,5 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H). LC-MS (ESI, Método 2), t_R = 1,46 min, m/z $(M+H)^+$ = 209,9.

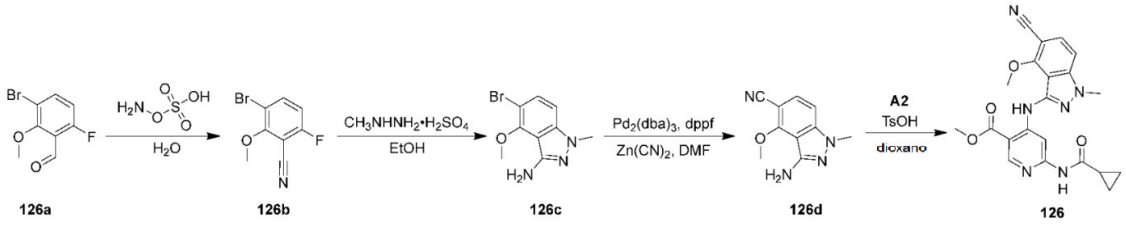
Etapa 2. Metil-d3 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido) piridazina-3-carboxilato (125c)

Una solución de **125b** (1,00 g, 4,80 mmol), ciclopropanocarboxamida (0,41 g, 4,80 mmol), diacetato de paladio (0,020 g, 0,096 mmol), dppf (0,11 g, 0,19 mmol) y K_3PO_4 (3,06 g, 14,40 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h en atmósfera de N_2. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE es 5%~20%) para proporcionar **125c** (0,3 g, 26% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 0,88-0,96 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 2) t_R = 1,97 min, m/z $(M+H)^+$ = 258,7.

Etapa 3. Metil-d3 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxilato (125)

Una solución de **125c** (150 mg, 0,58 mmol), **64a** (127 mg, 0,58 mmol), diacetato de paladio (3 mg, 0,012 mmol), dppf (13 mg, 0,023 mmol) y K_3PO_4 (369 mg, 1,74 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C durante 6 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **125** (10 mg, 4% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,59 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,67-3,69 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 0,89-0,91 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 1) t_R = 1,75 min, m/z $(M+H)^+$ = 442,2.

Ejemplo 126



Etapa 1. 3-Bromo-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (126b)

A una mezcla de **126a** (4,10 g, 17,59 mmol) en H_2O (41 mL), se agregó NH_2OSO_3H (3,48 g, 30,79 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 16 h, luego se extrajo con DCM (150 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL*2) y salmuera (100 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **126b** (4,00 g, en bruto) como un

sólido amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 229,9.

Etapa 2. 5-Bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (126c)

Una mezcla de **126b** (4,00 g, 17,39 mmol) y $CH_3NHNH_2 \cdot H_2SO_4$ (12,53 g, 69,56 mmol) en EtOH (40 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 0-40%) para proporcionar **126c** (1,31 g, 29% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 256,0.

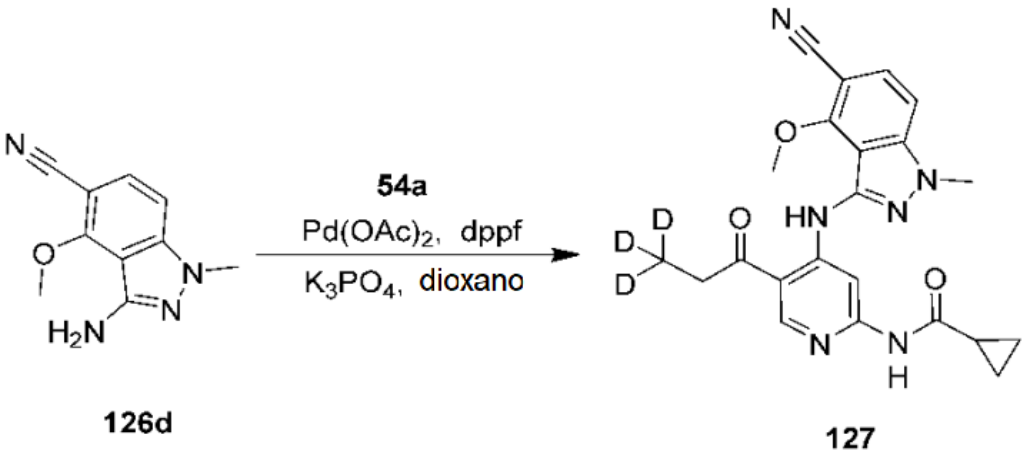
Etapa 3. 3-Amino-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-5-carbonitrilo (126d)

A una mezcla de **126c** (300 mg, 1,17 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó $Zn(CN)_2$ (206 mg, 1,76 mmol), dppf (162 mg, 0,29 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (107 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 0-60%) para proporcionar **126d** (42 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 203,0.

Etapa 4. Metilo 4-((5-ciano-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (126)

A una solución de **126d** (20 mg, 0,10 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agregó **A2** (25 mg, 0,10 mmol) y TsOH (17. mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua (10 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL*2) y salmuera (10 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en PE es 0-82%) para proporcionar **126** (9,4 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 0,87-0,82 (m, 4H). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,86 min, m/z $(M+H)^+$ = 421,3.

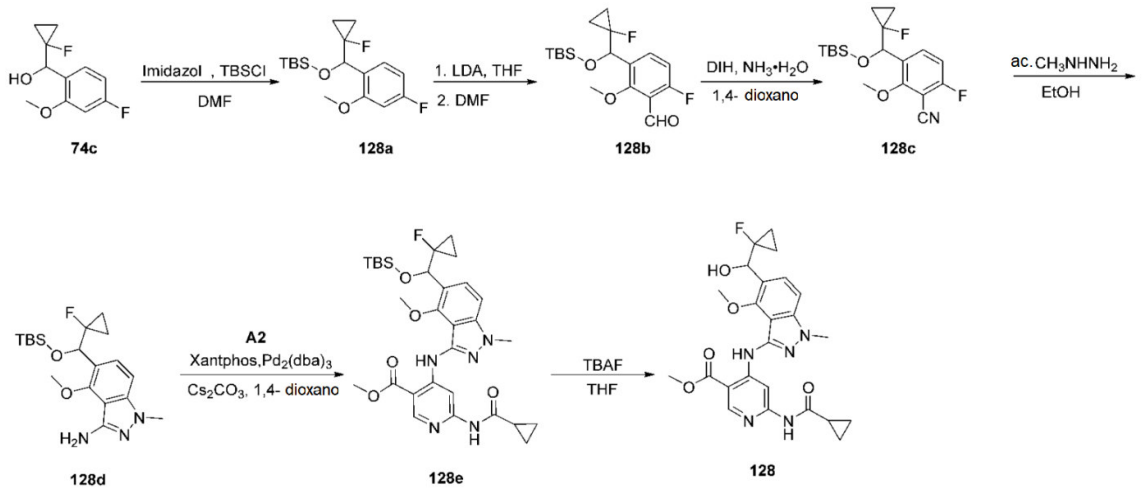
Ejemplo 127



***N*-(4-((5-ciano-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (127)**

A una mezcla de **126d** (10 mg, 0,05 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agregó **54a** (13 mg, 0,05 mmol), dppf (11 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (26 mg, 0,12 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE:EA = 1:2) para proporcionar **127** (4,3 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 422,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,11-2,04 (m, 1H), 0,89-0,83 (m, 4H).

Ejemplo 128



Etapa 1. *terc*-butil((4-fluoro-2-metoxifenil) (1-fluorociclopropil) metoxi) dimetilsilano (128a)

A una solución de **74c** (220 mg, 1,03 mmol) e imidazol (104,9 mg, 1,54 mmol) en DMF (2 mL) se agregó TBSCl (232,2 mg, 1,54 mmol) a 30 °C. Luego, la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se *diluyó* con ac. HCl (0,2 M, 1 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE) para proporcionar **128a** (237 mg, 70% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 6,86-6,75 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 0,94-0,89 (m, 1H), 0,87-0,84 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,66-0,63 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 1H), 0,00 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Etapa 2. 3-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) (1-fluorociclopropil) metil)-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (128b)

A una solución de **128a** (230 mg, 0,70 mmol) en THF (3 mL) se agregó gota a gota LDA (0,7 mL, 1,4 mmol, 2 M en THF) a -50 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. Luego se agregó DMF (154 mg, 2,10 mmol) a la mezcla a -50 °C y la mezcla se agitó a -50 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (5 mL) a -50 °C y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el **128b** bruto (249,6 mg, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3. 3-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) (1-fluorociclopropil) metil)-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (128c)

A una solución de **128b** (100 mg, 280,5 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) e hidróxido de amonio (0,5 mL) se agregó 1,3-diyodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (36,2 mg, 280,5 µmol) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h, la TLC mostró que el material de partida había desaparecido. Se diluyó la mezcla con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*2). La capa orgánica se concentró para proporcionar **128c** (99 mg, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4. 5-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) (1-fluorociclopropil) metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (128d)

Una mezcla de **128c** (100 mg, 282,90 µmol) y metilhidrazina (4 mL, 40% en agua) en EtOH (2 mL) se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **128d** (20 mg, 19% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,59 min, m/z $(M+H)^+$ = 380,1.

Etapa 5. Metilo 4-((5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)(1-fluorociclopropil)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (128e)

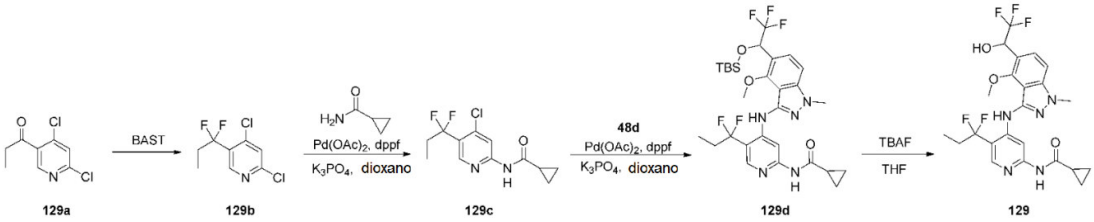
Una mezcla de **128d** (20 mg, 52,7 µmol), **A2** (14,8 mg, 58,0 µmol), Cs_2CO_3 (34,3 mg, 105,4 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,7 mg, 10,54 µmol) y XantPhos (6,1 mg, 10,54 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 19:1) para proporcionar el **128e** en bruto (20 mg, 64% de

rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,62 min, m/z $(M+H)^+$ = 598,0.

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-((1-fluorociclopropil)(hidroxi)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (128)

A una solución de **128e** (20 mg, 33,45 µmol) en THF (0,5 mL) se agregó TBAF (0,5 mL, 1,0 M en THF). Después de agitar a 15 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **128** (2,6 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,14 min, m/z $(M+H)^+$ = 484,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,00-0,74 (m, 8H).

Ejemplo 129



Etapa 1. 2,4-Dicloro-5-(1,1-difluoropropil)piridina (129b)

Una mezcla de **129a** (300 mg, 1,47 mmol) y BAST (1,63 g, 7,35 mmol) se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua helada. Luego se basificó mediante $NaHCO_3$ acuoso, se extrajo con DCM (20 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 6:1) para proporcionar el compuesto **129b** (200 mg, 60% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,33 (tq, *J* =16,8, 7,6 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 2. *N*-(4-cloro-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (129c)

Una mezcla de **129b** (50 mg, 0,22 mmol), ciclopropanocarboxamida (19 mg, 0,22 mmol), K_3PO_4 (94 mg, 0,44 mmol), dppf (25 mg, 0,044 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0,022 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto **129c** (50 mg, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,14 min, m/z $(M+H)^+$ = 275,1.

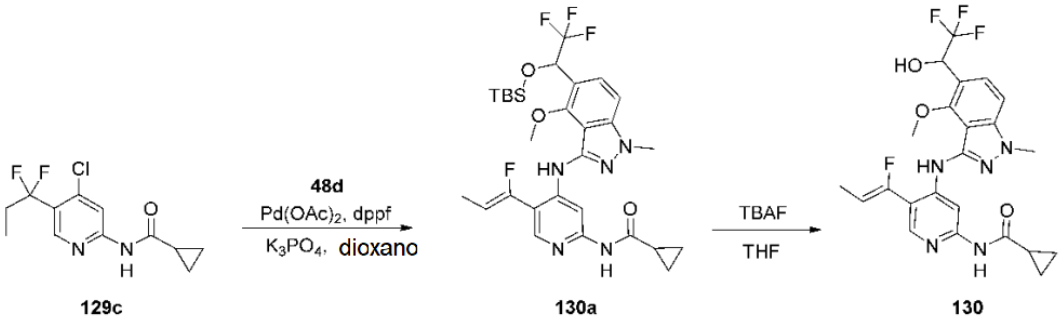
Etapa 3. *N*-(4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (129d)

Una mezcla de **129c** (50 mg, 0,182 mmol), **48d** (71 mg, 0,182 mmol), dppf (20 mg, 0 364 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,018 mmol), K_3PO_4 (77 mg, 0,364 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:3) para proporcionar un producto bruto **129d** (40 mg, 35% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 628,4.

Etapa 4. *N*-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (129)

A una solución de mezcla del producto bruto **129d** (40 mg, 0,064 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (0,1 mL, 0,1 mmol, 1 M en THF), luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto **129** (10 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanquecino LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,70-4,07 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92-0,83 (m, 2H).

Ejemplo 130



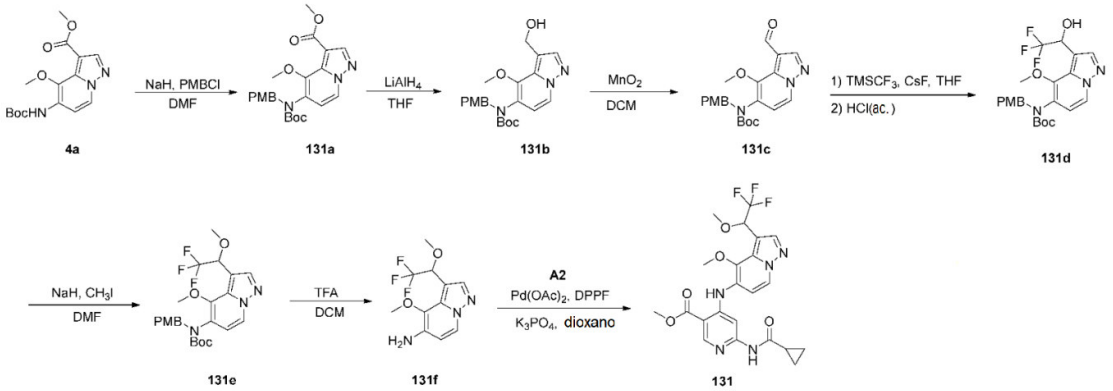
Etapa 1. (*Z*)-*N*-(4-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(1-fluoroprop-1-en-1-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (130a)

Una mezcla de **129c** (50 mg, 0,182 mmol), **48d** (71 mg, 0,182 mmol), dppf (20 mg, 0 364 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,018 mmol), K_3PO_4 (77 mg, 0,364 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1 a 1:3) para proporcionar un producto bruto **130a** (40 mg, 35% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 4,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 608,4.

Etapa 2. (*Z*)-*N*-(5-(1-fluoroprop-1-en-1-il)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (130)

A una solución de mezcla del producto bruto **130a** (40 mg, 0,064 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (0,1 mL, 0,1 mmol, 1 M en THF), luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto **130** (2 mg, 6% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,60 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,48-5,32 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,79 (dd, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 3H), 0,82-0,70 (m, 4H).

Ejemplo 131



Etapa 1. Metilo 5-((*terc*-butoxicarbonil)(4-metoxibenzil)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carboxilato (131a)

A una solución de **4a** (900 mg, 2,80 mmol) en DMF (25 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite) (224 mg, 5,60 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min, se agregó PMBCl (877 mg, 5,60 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante otras 3 h. La solución resultante se agregó con H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **131a** (1,02 g, 82% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 442,3.

Etapa 2. *terc*-butilo (3-(hidroximetil)-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)(4-metoxibenzil)carbamato (131b)

A una solución de **131a** (1,02 g, 2,31 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota $LiAlH_4$ (2,31 mmol, 1 M, 2,3 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se inactivó mediante solución de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo mediante EtOAc (40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna

(EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **131b** (650 mg, 68% de rendimiento) en forma de un aceite blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 414,3.

Etapa 3. *terc*-butilo (3-formil-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)(4-metoxibenzil)carbamato (131c)

A una solución de **131b** (650 mg, 1,57 mmol) en DCM (15 mL) se agregó MnO_2 (1,37 g, 15,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h en una atmósfera de N_2. Se filtró la solución resultante y se concentró el filtrado para proporcionar **131c** (**500** mg, 77% de rendimiento) como un sólido púrpura. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 412,3.

Etapa 4. *terc*-butilo (4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)(4-metoxibenzil)carbamato (131d)

A una solución de **131c** (500 mg, 1,22 mmol) en THF (15 mL) se agregó CsF (369 mg, 2,43 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. Luego, se añadió gota a gota lentamente trimetil(trifluorometil)silano (346 mg, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego, el pH se ajustó a 2 mediante HCl (acuoso, 2 M) y se agitó durante otras 2 h. Se agregó H_2O (20 mL) a la solución resultante y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **131d** (450 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 482,3.

Etapa 5. *terc*-butilo (4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)(4-metoxibenzil)carbamato (131e)

A una solución de **131d** (450 mg, 0,93 mmol) en DMF (15 mL) se agregó NaH (dispersión al 60% en aceite, 75 mg, 1,87 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. Después de agitar la solución durante 15 min, se agregó yodometano (265 mg, 1,87 mmol). Y la mezcla se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante otras 2 h. A la solución resultante se le agregó H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar **131e** (400 mg, 86% de rendimiento) en forma de un aceite blanco sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 496,3.

Etapa 6. 4-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (131f)

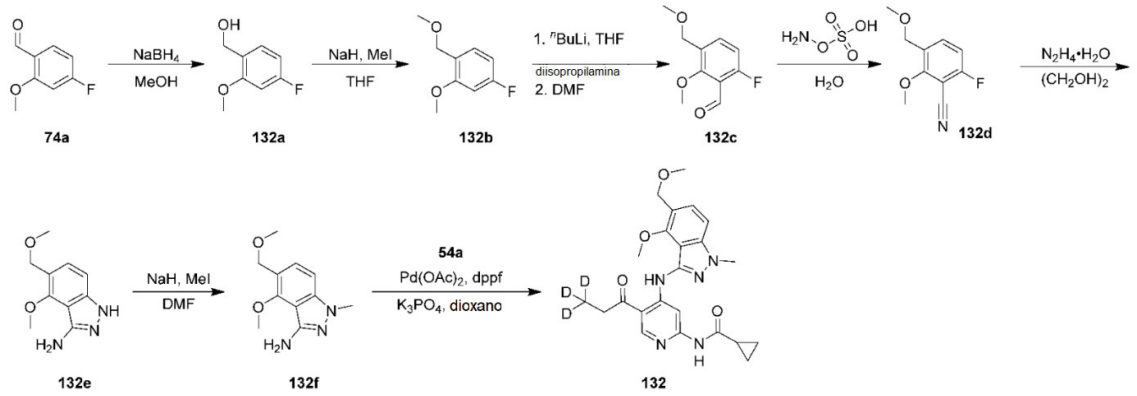
A una solución de **131e** (400 mg, 0,81 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1,84 g, 16,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con ac. Na_2CO_3 (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **131f** (50 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 276,2.

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)amino)nicotinato (131)

A una solución de **131f** (45 mg, 0,16 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,033 mmol), dppf (36 mg, 0,065

mmol), K_3PO_4 (87 mg, 0,41 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó **A2** (42 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2 . A la solución resultante se le agregó H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **131** (29 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,37 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 1H), 0,79-0,66 (m, 4H).

Ejemplo 132



Etapa 1. (4-Fluoro-2-metoxifenil)metanol (132a)

A una mezcla de **74a** (4,50 g, 29,19 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó $NaBH_4$ (1,21 g, 32,11 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2) y salmuera (20 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar **132a** (4,97 g, en bruto) como un aceite incoloro, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,67–6,58 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,12 (s, 1H).

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-(metoximetil)benceno (132b)

A una mezcla de **132a** (2,00 g, 12,81 mmol) en THF (20 mL) se agregó NaH (614,72 mg, 15,37 mmol, 60% en aceite mineral) y CH_3I (2,73 g, 19,21 mmol, 1,20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2) y salmuera (20 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 99:1) para proporcionar **132b** (1,30 g, 60% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,25–7,21 (m, 1H), 6,64–6,53 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(metoximetil)benzaldehide (132c)

A una mezcla de diisopropilamina (1,78 g, 17,63 mmol, 2,48 mL) en THF (15 mL) se agregó n-BuLi (941 mg, 14,69 mmol, 5,88 mL, 2,5 M en hexano) a -78 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se agregó **132b** (1,00 g, 5,88 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó DMF (644 mg, 8,81 mmol, 682 µL) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a H_2O (30 mL) lentamente y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL*2) y salmuera (20 mL*2), luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 98:2) para proporcionar **132c** (1,03 g, 88% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 199,0.

Etapa 4. 6-Fluoro-2-metoxi-3-(metoximetil)benzonitrilo (132d)

A una mezcla de **132c** (1,00 g, 5,05 mmol) en H_2O (10 mL) se agregó hidrogenosulfato de amino (998 mg, 8,83 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2) y salmuera (20 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 99:1) para proporcionar **132d** (393 mg, 40% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

Etapa 5. 4-Metoxi-5-(metoximetil)-1*H*-indazol-3-amina (132e)

A una mezcla de **132d** (350 mg, 1,79 mmol) en etilenglicol (2 mL), se agregó $N_2H_4 \cdot H_2O$ (449 mg, 7,17 mmol, 80% en H_2O). La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 1 h en microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL*2) y salmuera (10 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 58:42) para proporcionar **132e** (112 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

Etapa 6. 4-Metoxi-5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (132f)

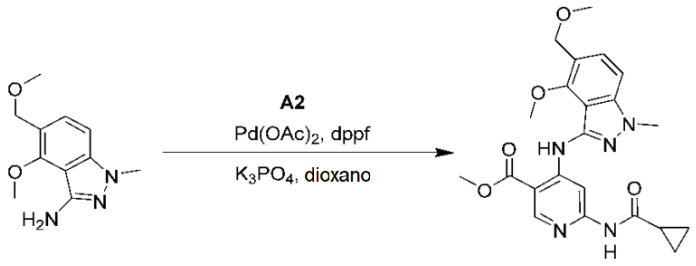
A una mezcla de **132e** (100 mg, 0,48 mmol) en THF (20 mL) se agregó NaH (39 mg, 0,96 mmol, 60% en aceite mineral) y CH_3I (82 mg, 0,58 mmol, 36 µL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL*2) y salmuera (10 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE:EA = 68:32) para proporcionar **132f** (62 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Etapa 7. *N*-(4-((4-metoxi-5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (132)

A una solución de **132f** (10 mg, 0,045 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agregó **54a** (12 mg, 0,045

mmol), dppf (10 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (24 mg, 0,11 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con agua (10 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL*2) y salmuera (10 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **132** (10,5 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido gris. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 441,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,39 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,11–2,03 (m, 1H), 0,86–0,81 (m, 4H).

Ejemplo 133

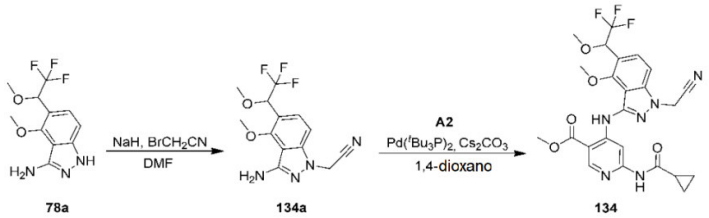


132f **133**

Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (133)

A una solución de **132f** (20 mg, 0,090 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agregó **A2** (23 mg, 0,090 mmol), dppf (20 mg, 0,036 mmol), K_3PO_4 (48 mg, 0,23 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con agua (10 mL), luego se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL*2) y salmuera (10 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **133** (19,2 mg, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,64 min, m/z $(M+H)^+$ = 440,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,07–2,00 (m, 1H), 0,88–0,80 (m, 4H).

Ejemplo 134



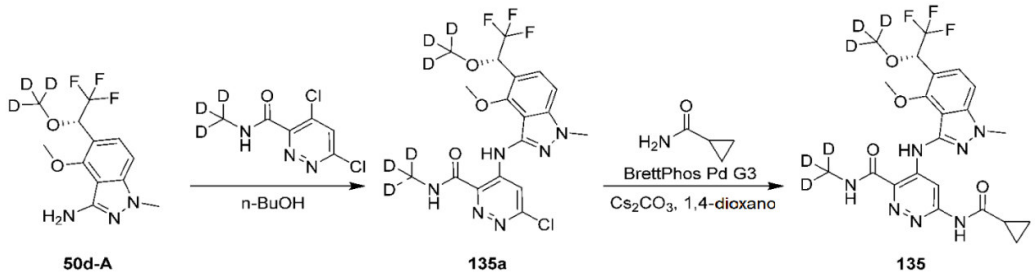
Etapa 1. 2-(3-Amino-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-1-il)acetonitrilo (134a)

A una solución de **78a** (200 mg, 0,727 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (58 mg, 1,45 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 25 °C. Se agregó $BrCH_2CN$ (174,3 mg, 1,45 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (5 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 3:1 a 1:1) para proporcionar **134a** (150 mg, 66% de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,16 min, m/z $(M+H)^+$ = 315,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41-7,35 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,22 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Etapa 2. Metilo 4-((1-(cianometil)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (134)

Una mezcla de **134a** (20 mg, 63,64 µmol), **A2** (19,5 mg, 76,37 µmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (6,5 mg, 12,73 µmol) y Cs_2CO_3 (41,5 mg, 127,2 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **134** (4,2 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 533,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,33 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 4H).

Ejemplo 135



Etapa 1. (*S*)-6-cloro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)piridazina-3-carboxamida (135a)

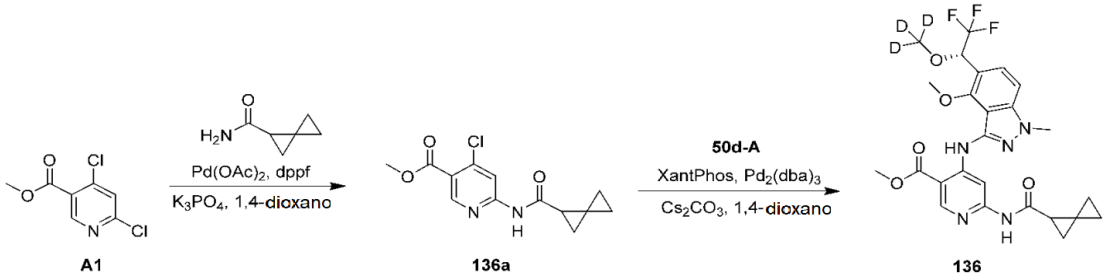
Una mezcla de **50d-A** (80,00 mg, 0,274 mmol) y 4,6-dicloro- *N*-(metil-d_3)piridazin-3-carboxamida

(57,2 mg, 0,274 mmol) en n-BuOH (1 mL) se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **135a** (95 mg, 75% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,47 min, m/z $(M+H)^+$ = 464,8.

Etapa 2. (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-*d*$_3$)piridazina-3-carboxamida (135)

Una mezcla de **135a** (95 mg, 0,204 mmol), ciclopropanocarboxamida (69,6 mg, 0,817 mmol), BrettPhos Pd G3 (37,1 mg, 40,87 µmol) y Cs_2CO_3 (133,2 mg, 0,409 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **135** (37,7 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,31 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 4H).

Ejemplo 136



Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinato (136a)

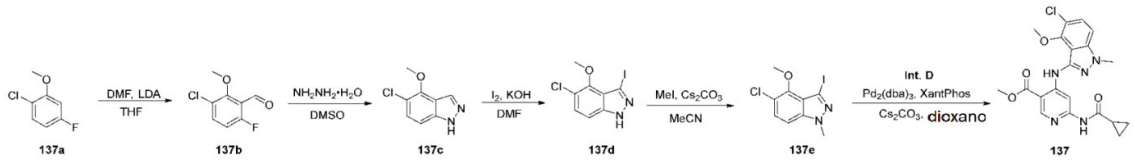
Una mezcla de **A1** (50 mg, 0,243 mmol), espiro[2.2]pentano-1-carboxamida (54 mg, 0,485 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,5 mg, 24,27 µmol), dppf (13,5 mg, 24,27 µmol) y K_3PO_4 (103 mg, 0,485 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 9:1) para proporcionar **136a** (20 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 280,9.

Etapa 2. Metilo 4-((4-metoxi-1-metil-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinato (136)

Una mezcla de **50d-A** (22,9 mg, 78,37 µmol), **136a** (20 mg, 71,25 µmol), XantPhos (8,3 mg, 14,25 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,1 mg, 14,25 µmol) y Cs_2CO_3 (46,3 mg, 142,5 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **136** (20 mg, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,27 min, m/z $(M+H)^+$ = 537,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,4 Hz,

1H), 8,75 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,39-2,36 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 1H), 0,92-0,81 (m, 3H), 0,77-0,71 (m, 1H).

Ejemplo 137



Etapa 1. 3-cloro-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (137b)

A una solución agitada de **137a** (5,0 g, 31,14 mmol) en THF (50 mL) se agregó LDA (50 mL, 2 M, 100 mmol) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 3 h, seguido de la adición de DMF (9,1 g, 125,55 mmol). Luego, la mezcla de reacción final se agitó a -78 °C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Y se inactivó con HCl 2 N (30 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 89:11) para proporcionar el compuesto **137b** (3,38 g, 57% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,61 min, m/z $(M+H)^+$ = 189,1.

Etapa 2. 5-cloro-4-metoxi-1H-indazol (137c)

Una solución de **137b** (1,34 g, 31,14 mmol) y $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (11 mL, 80% en agua, 181,27 mmol) en DMSO (10 mL) se calentó a 140°C y se agitó durante 48 h. Luego se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:DCM = 97:3) para proporcionar el compuesto **137c** (120 mg, 9% de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 183,0.

Etapa 3. 5-cloro-3-yodo-4-metoxi-1H-indazol (137d)

A una mezcla de **137c** (118 mg, 0,65 mmol) y KOH (145 mg, 2,58 mmol) en DMF (5 mL) se agregó I_2 (180 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. Luego se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 2:5) para proporcionar el compuesto **137d** (197 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,80 min, m/z $(M+H)^+$ = 309,0.

Etapa 4. 5-cloro-3-yodo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol (137e)

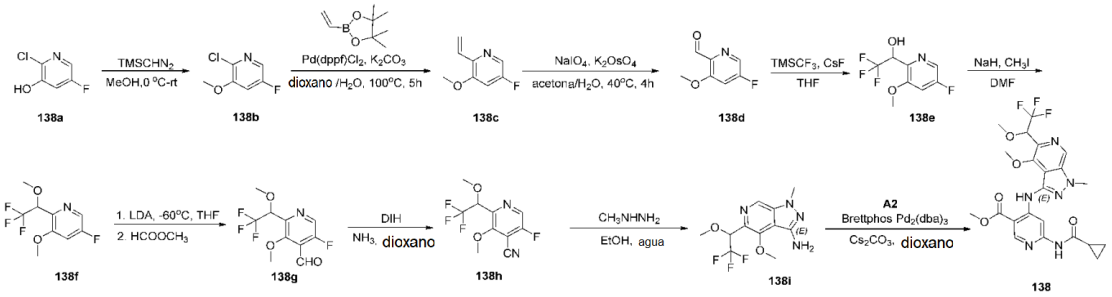
A una mezcla de **137d** (195 mg, 0,65 mmol) y Cs_2CO_3 (400 mg, 1,23 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó MeI (90 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 h.

Luego se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:10) para proporcionar el compuesto **137e** (150 mg, 74% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5. Metilo 4-((5-cloro-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (137)

A una mezcla agitada de **137e** (30 mg, 0,093 mmol), **Int.D** (40 mg, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (61 mg, 0,19 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (8,5 mg, 0,009 mmol) y XantPhos (10,7 mg, 0,018 mmol). Y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo en atmósfera de N_2 a 90 ºC durante 16 h. Luego se concentró y el residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH:DCM = 1:30) para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **137** (9,8 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,95 min, m/z $(M+H)^+$ = 430,3. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 138



Etapa 1. 2-cloro-5-fluoro-3-metoxi-piridina (138b)

A una solución de **138a** (1 g, 6,78 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) se agregó $TMSCHN_2$ (20,4 mmol, 10,2 ml, 2 M en hexano) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 h a 25 °C. El disolvente se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 50:1 a 10:1) para proporcionar **138b** (370 mg, 34% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 2. 5-Fluoro-3-metoxi-2-vinil-piridina (138c)

A una solución de **138b** (370 mg, 2,29 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (529 mg, 3,44 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (168 mg, 0,229 mmol), K_2CO_3 (633 mg, 4,58 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL). La mezcla se agitó durante 5 h a 100 ºC en una atmósfera de N_2. El disolvente se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 50:1 a 10:1) para proporcionar **138c** (280 mg, 80% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 154,0.

Etapa 3. 5-Fluoro-3-metoxi-piridina-2-carbaldehide (138d)

A una solución de **138c** (280 mg, 1,83 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (33,7 mg, 91,4 µmol) en acetona (5 mL) se agregó $NaIO_4$ (782,1 mg, 3,66 mmol) en H_2O (5 mL) a 0 °C y la mezcla se

agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM (5*2 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar **138d** (200 mg, 71% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 156,0.

Etapa 4. 2,2,2-Trifluoro-1-(5-fluoro-3-metoxi-2-piridil)etanol (138e)

A una solución de **138d** (200 mg, 1,29 mmol) y CsF (3,9 mg, 25,79 µmol) en THF anhidro (5 mL) se agregó lentamente $TMSCF_3$ (366,7 mg, 2,58 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. Se agregó HCl (2M, 4 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla se *diluyó* con sat. $NaHCO_3$ (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para proporcionar **138e** (140 mg, 48% de rendimiento). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,06 min, m/z $(M+H)^+$ = 226,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,43-5,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 5. 5-Fluoro-3-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)piridina (138f)

A una solución de **138e** (140 mg, 0,622 mmol) en DMF anhidra (2 mL) se agregó NaH (50 mg, 1,24 mmol, 60% de pureza en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó CH_3I (132,4 mg, 0,933 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar **138f** (70 mg, 47% de rendimiento) como un líquido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 240,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 5,19 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

Etapa 6. 5-Fluoro-3-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)piridina-4-carbaldehide (138g)

A una solución de **138f** (70 mg, 292,68 µmol) en THF anhidro (2 mL) se agregó LDA (0,5 mL, 1 mmol, 2,0 M en THF) a -60 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -60 °C. Se agregó formiato de metilo (972 mg, 16,19 mmol) a la mezcla y se agitó durante 1,5 h a -60 °C. La reacción se inactivó con 4 M *ac.* HCl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para obtener **138g** en bruto (60 mg, 77% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 7. 5-Fluoro-3-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)piridina-4-carbaldehide (138h)

A una solución de **138g** (60 mg, 224,57 µmol) en dioxano (1 mL) y $NH_3{\cdot}H_2O$ (1 mL) se agregó N, N'-diyodo-5,5'-dimetilhidantoína (85,3 mg, 224,57 µmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 8 h a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se *diluyó* con sat. NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. Luego se filtró y se concentró para proporcionar **138h** (50 mg, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

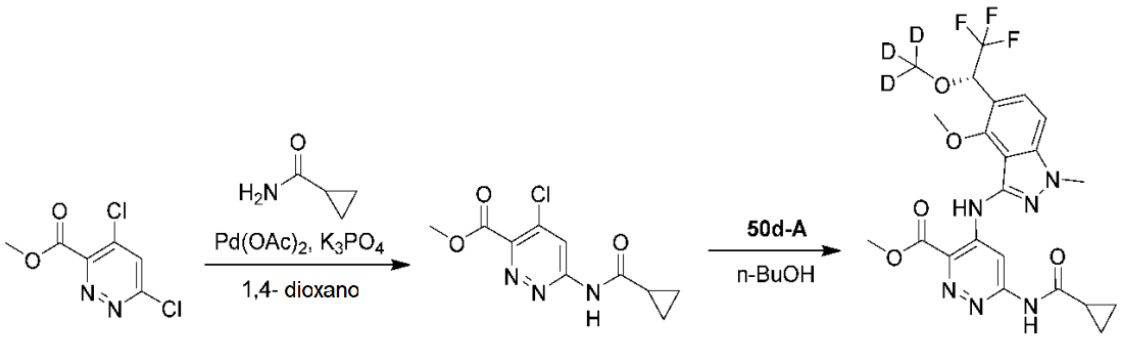
Etapa 8. 4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina (138i)

A una solución de **138h** (60 mg, 227,12 µmol) en EtOH (1 mL) se agregó CH_3NHNH_2 (1 mL, 40% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **138i** (15 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,95 min, m/z $(M+H)^+$ = 291,0.

Etapa 9. Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il]amino]piridina-3-carboxilato (138)

Una mezcla de **138i** (15 mg, 51,68 µmol), **A2** (19,7 mg, 77,52 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (3 mg, 5,17 µmol), BrettPhos (5,6 mg, 10,34 µmol), Cs_2CO_3 (33,7 mg, 103,36 µmol) y dioxano anhidro (0,5 mL) en un tubo sellado se agitó durante 5 h a 110 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar el producto bruto, que se purificó en segundo lugar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **138** (1,5 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 509,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 0,84-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 139



85a 139a 139

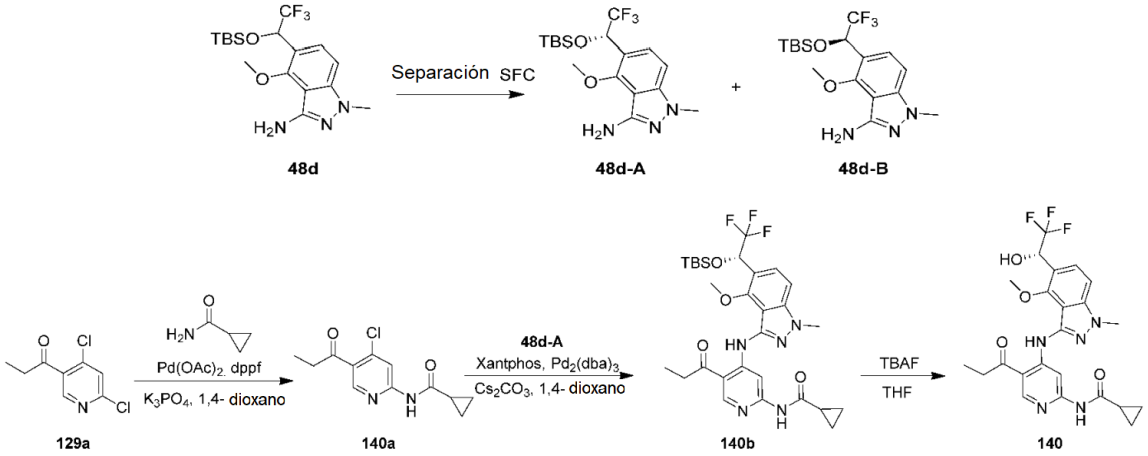
Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-(ciclopropanocarboxamido)piridazina-3-carboxilato (139a)

A una solución de **85a** (2 g, 9,66 mmol) y ciclopropanocarboxamida (822,2 mg, 9,66 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó K_3PO_4 (4,10 g, 19,32 mmol), $Pd(OAc)_2$ (216,9 mg, 0,966 mmol) y dppf (535,6 mg, 0,966 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (80 mL). Se lavó el filtrado combinado con agua (30 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar **139a** (96 mg, 4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,61 min, m/z $(M+H)^+$ = 256,1.

Etapa 2. Metilo (*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)piridazina-3-carboxilato (139)

Una mezcla de **139a** (20 mg, 78,23 µmol) y **50d-A** (22,9 mg, 78,23 µmol) en n-BuOH (0,2 mL) se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **139** (11,4 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,30 min, m/z $(M+H)^+$ = 512,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 0,94-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 140



Etapa 1. (*S*)-5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (48d-A) y (*R*)-5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (48d-B)

48d (240 mg, 0,177 mmol) se separó (Método H, Hex/IPA = 98/2, Velocidad de flujo: 25 mL/min) para proporcionar 48d-A **(**96 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo y 48d-B **(** 106 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

48d-A: LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,58 min, m/z $(M+H)^+$ = 390,1. HPLC quiral (Método 14) t_R = 12,11 min.

48d-B: LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,57 min, m/z $(M+H)^+$ = 390,1. HPLC quiral (Método 14) t_R = 14,01 min.

Etapa 2. *N*-(4-cloro-5-propionilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (140a)

Una mezcla de **129a** (220 mg, 1,08 mmol), ciclopropanocarboxamida (100,9 mg, 1,19 mmol), dppf (29,9 mg, 53,91 µmol), K_3PO_4 (343,4 mg, 1,62 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (12,1 mg, 53,91 µmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **140a** (60 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 2,92 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,55-

1,43 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,90-0,88 (m, 2H).

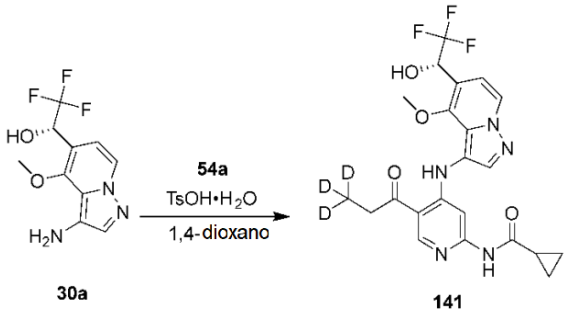
Etapa 3. (*S*)-*N*-(4-((5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-propionilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (140b)

Una mezcla de **140a** (55 mg, 0,218 mmol), 48d-A (84,8 mg, 0,218 mmol), Cs_2CO_3 (141,8 mg, 0,435 mmol), XantPhos (25,2 mg, 43,52 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (39,9 mg, 43,52 µmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto **140b** que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,58 min, m/z $(M+H)^+$ = 606,0.

Etapa 4. (*S*)-*N*-(4-((4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-propionilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (140)

A una solución de **140b** (90 mg, 0,149 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (1 mL, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (1 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **140** (25 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 492,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,85-0,81 (m, 4H).

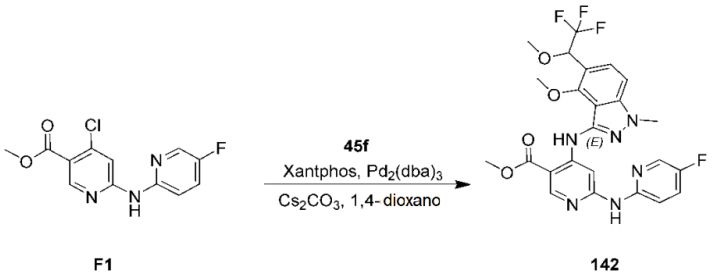
Ejemplo 141



(*S*)-*N*-(4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d_3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (141)

Una mezcla de **54a** (27 mg, 0,106 mmol), **30a** (27,6 mg, 0,106 mmol) y TsOH·H_2O (4,0 mg, 0,0211 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **141** (14,4 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,14 min, m/z $(M+H)^+$ = 481,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,46-5,35 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 0,80-0,68 (m, 4H).

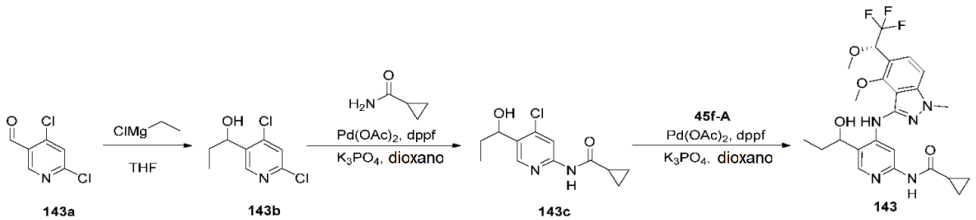
Ejemplo 142



Metilo 6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (142)

Una mezcla de **F1** (50 mg, 177,51 µmol), **45f** (51,4 mg, 177,51 µmol), Cs_2CO_3 (115,7 mg, 355,03 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (32,5 mg, 35,50 µmol) y XantPhos (20,5 mg, 35,50 µmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 19:1) para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se agitó en DMSO y MeOH (0,5 mL y 1 mL) y se filtró para proporcionar **142** (35 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 535,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 143



Etapa 1. 1-(4,6-Dicloropiridin-3-il)propan-1-ol (143b)

A una solución de **143a** (2 g, 11,36 mmol) en THF (20 mL) se agregó cloro(etil)magnesio (15,9 mL, 15,9 mmol, 1 M en THF) a -10 °C en atmósfera de N_2, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (10 mL*3), luego se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto **143b** (800 mg, 34% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,46 min, m/z $(M+H)^+$ = 206,0.

Etapa 2. *N*-(4-cloro-5-(1-hidroxipropil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (143c)

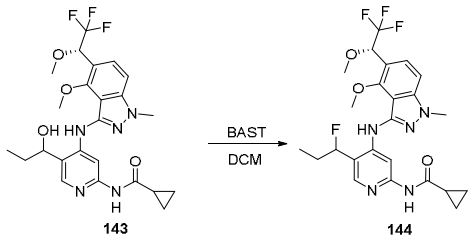
Una mezcla de **143b** (120 mg, 0,58 mmol), ciclopropanocarboxamida (50 mg, 0,58 mmol), K_3PO_4 (247 mg, 1,16 mmol), dppf (48 mg, 0,087 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0,29 mmol) en dioxano (1,5 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante

cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto **143c** (100 mg, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 255,1.

Etapa 3. *N*-(5-(1-hidroxipropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (143)

Una mezcla de **143c** (100 mg, 0,39 mmol), 45f-A (114 mg, 0,39 mol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (167 mg, 0,78 mmol), dppf (33 mg, 0,059 mmol) en dioxano (1,5 mL) se agitó a 95 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto en bruto y luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **143** (80 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,86 min, m/z $(M+H)^+$ =508,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,34 (s, 0,5H), 9,31 (s, 0,5H), 8,84 (s, 0,5H), 8,83 (0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,86 (0,5H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,30-6,01 (m, 1H), 5,30-5,16 (m, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 1,5H), 3,86 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 3H), 0,80-0,68 (m, 4H).

Ejemplo 144

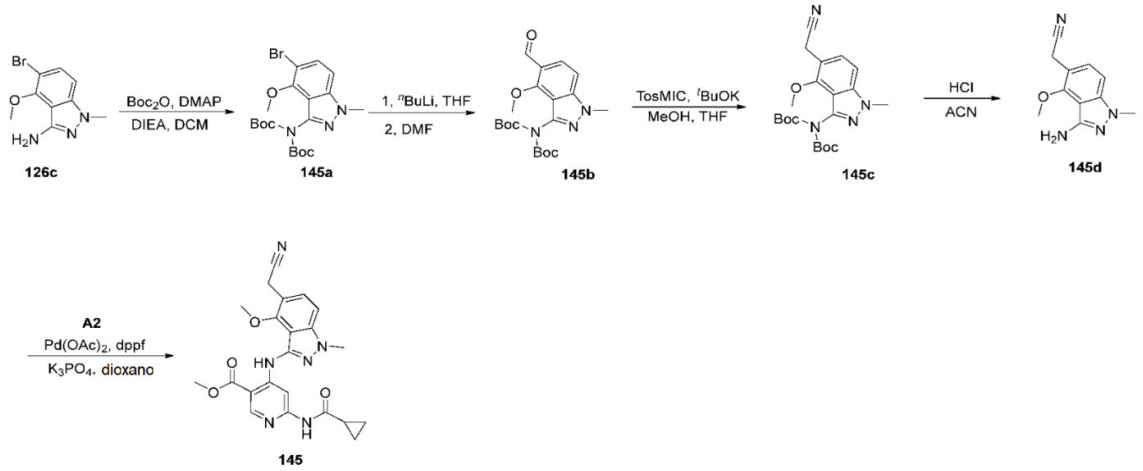


143 144

***N*-(5-(1-fluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (144)**

A una solución de **143** (5 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó BAST (7 mg, 0,03 mol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua helada, se basificó con $NaHCO_3$ ac., se extrajo con DCM (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **144** (1,4 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,81 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 0,5H), 9,21 (s, 0,5H), 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 0,5 H), 8,1 (s, 0,5H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,51 (dt, *J* = 47,2, 7,2 Hz, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,90 (s, 1,5H), 3,89 (s, 1,5H), 3,37 (s, 1,5H), 3,36 (s, 1,5H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 5H), 0,89-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 145



Etapa 1. *terc*-butilo *N*-(5-bromo-4-metoxi-1-metil-indazol-3-il)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-carbamato (145a)

A una solución de **126c** (800 mg, 3,12 mmol) en THF (15 mL) se agregó DIEA (4,04 g, 31,24 mmol, 5,44 mL), Boc_2O (3,41 g, 15,62 mmol, 3,58 mL) y DMAP (19 mg, 0,156 mmol) a 0 °C, luego el producto se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE:EtOAc= 10:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto **145a** (900 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 3,70 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 356,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92(s, 3H), 1,44 (s, 18H).

Etapa 2. *terc*-butilo *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(5-formil-4-metoxi-1-metil-indazol-3-il)carbamato (145b)

A una solución de **145a** (300 mg, 0,66 mmol) en THF (5 mL) se agregó n-BuLi (0,32 mL, 0,79 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C en atmósfera de N_2, luego la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó DMF (58 mg, 0,79 mmol) a la mezcla a -78 °C , luego la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto **145b** (150 mg, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,02 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 306,2.

Etapa 3. *terc*-butilo *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[5-(cianometil)-4-metoxi-1-metil-indazol-3-il]carbamato (145c)

A una suspensión de t-BuOK (111 mg, 0,987 mmol) en THF (2 mL) se agregó TosMIC (96 mg, 0,493 mmol) en THF (2 mL) a -60 °C, luego la mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. Se agregó una solución de **145b** (100 mg, 0,246 mmol) en THF (1 mL) a la mezcla gota a gota a -60 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a -60 °C. Se agregó MeOH (5 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a 70

°C durante 10 min. La mezcla se concentró y se diluyó con NH_4Cl acuoso (20 mL). Luego se extrajo con EtOAc (15 mL*3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **145c** (70 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,00 min, m/z $(M+H-100)^+$ = 317,0.

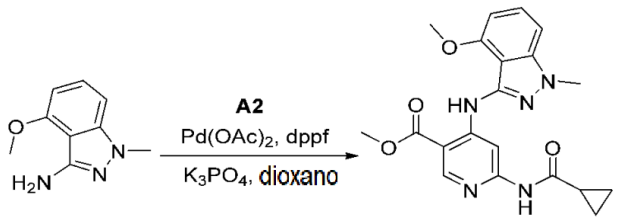
Etapa 4. 2-(3-Amino-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-5-il)acetonitrilo (145d)

A una solución de **145c** (70 mg, 0,168 mmol) en ACN (0,5 mL) se agregó HCl en dioxano (1 mL, 4 M), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se basificó mediante $NaHCO_3$ ac., se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Después, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc= 10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto **145d** (20 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,54 min, m/z $(M+H)^+$ = 217,1.

Etapa 5. Metilo 4-((5-(cianometil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (145)

Una mezcla de **145d** (20 mg, 0,092 mmol), **A2** (24 mg, 0,092 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmol), dppf (10 mg, 0,018 mmol), K_3PO_4 (39 mg, 0,184 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 85 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto bruto y luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar el compuesto **145** (6,8 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,76 min, m/z $(M+H)^+$ = 435,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,20 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 2H).

Ejemplo 146



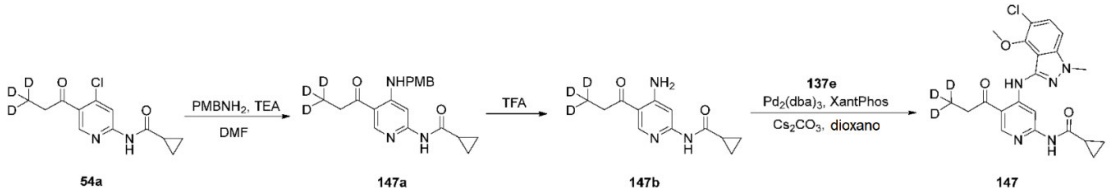
100a **146**

Etapa 1. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (146)

Una mezcla de **100a** (20 mg, 0,112 mmol), **A2** (29 mg, 0,112 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmol), dppf (10 mg, 0,018 mmol), K_3PO_4 (48 mg, 0,224 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 85 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto bruto, luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar el compuesto **146** (10 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 396,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 11,37 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,4 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 147



Etapa 1. *N*-(4-((4-metoxibenzil)amino)-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (147a)

A una mezcla agitada de **54a** (65 mg, 0,25 mmol) y $PMBNH_2$ (68 mg, 0,50 mmol) en DMF (4 mL) se agregó TEA (95 mg, 0,94 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 5 h. Luego se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH:DCM = 1:40) para proporcionar el compuesto **147a** (83 mg, 93% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 357,2.

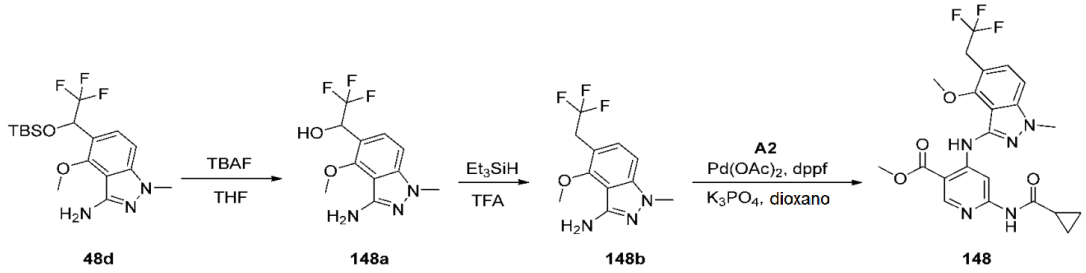
Etapa 2. *N*-(4-amino-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (147b)

Una solución de **147a** (83 mg, 0,23 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se concentró y se suspendió en EtOAc y PE (1:5, 3 mL). Después de la filtración, la torta de filtro se lavó con EtOAc y PE (1:5, 3 mL) y se secó para proporcionar un compuesto puro **147b** (42 mg, 52% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,31 min, m/z $(M+H)^+$ = 237,0.

Etapa 3. *N*-(4-((5-cloro-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (147)

A una mezcla agitada de **147b** (20 mg, 0,057 mmol), **137e** (36 mg, 0,11 mmol) y Cs_2CO_3 (43 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,005 mmol) y XantPhos (6,4 mg, 0,011 mmol). Y la mezcla de reacción resultante se agitó en atmósfera de N_2 a 90 ºC durante 16 h. Luego se concentró y purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH:DCM = 1:40) para proporcionar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **147** (11 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,97 min, m/z $(M+H)^+$ = 431,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,14 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 0,87-0,82 (m, 4H).

Ejemplo 148



Etapa 1. 1-(3-Amino-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (148a)

A una solución de **48d** (200 mg, 0,51 mmol) en THF (2 mL) se agregó TBAF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1 M en THF), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para proporcionar el compuesto **148a** (140 mg, 99% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,62 min, m/z $(M+H)^+$ = 276,0.

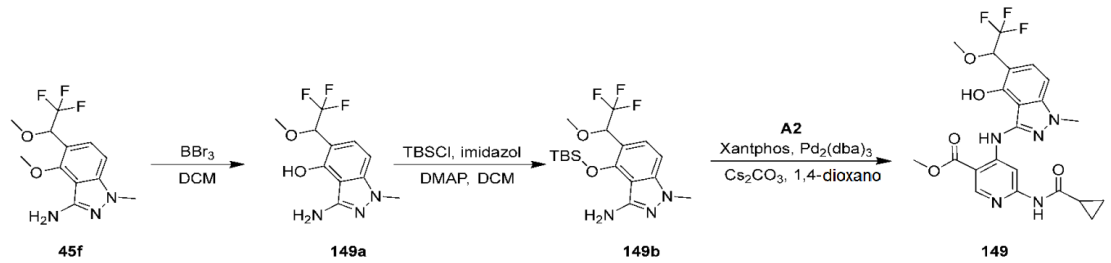
Etapa 2. 4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-amina (148b)

A una solución de **148a** (100 mg, 0,36 mmol) en TFA (2 mL) se agregó trietilsilano (1 mL). Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, luego se diluyó con H_2O, se basificó mediante $NaHCO_3$ ac., se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para proporcionar el compuesto **148b** (24 mg, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,79 min, m/z $(M+H)^+$ = 260,0.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (148)

Una mezcla de **148b** (24 mg, 0,092 mmol), **A2** (24 mg, 0,092 mmol), dppf (10 mg, 0,029 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmol), K_3PO_4 (39 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto en bruto, y luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar el compuesto **148** (15 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 478,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 149



Etapa 1. 3-Amino-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-*1H*-indazol-4-ol (149a)

A una solución de **45f** (200 mg, 0,691 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (2 mL, 2 mmol, 1,0 mol/L en THF) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **149a** (65 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,14 min, m/z $(M+H)^+$ = 275,8.

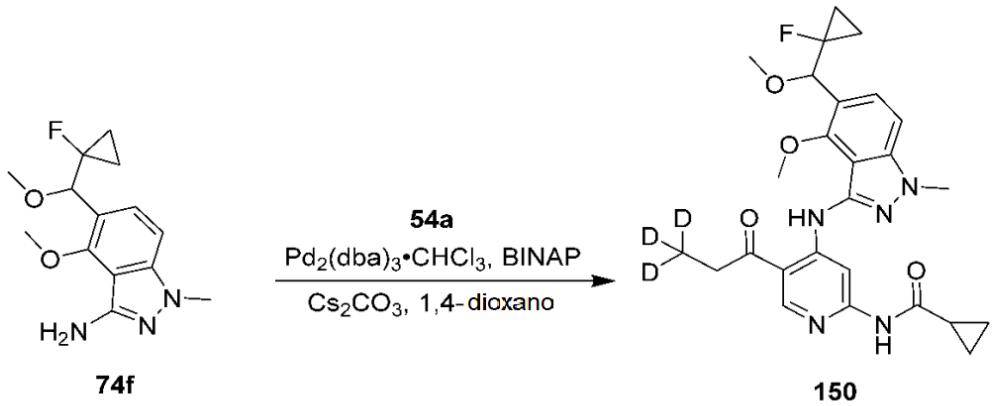
Etapa 2. 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-*1H*-indazol-3-amina (149b)

Una mezcla de **149a** (70 mg, 0,254 mmol), DMAP (3,1 mg, 25,4 µmol), imidazol (34,7 mg, 508,6 µmol) y TBSCl (76,7 mg, 508,6 µmol) en DCM (1 mL) se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con DCM (6 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **149b** (16 mg, 16% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,04 min, m/z $(M+H)^+$ = 390,2.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-hidroxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (149)

Una mezcla de **149b** (16 mg, 41,08 µmol), **A2** (11,5 mg, 45,19 µmol), Cs_2CO_3 (26,8 mg, 82,16 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,5 mg, 8,22 µmol) y XantPhos (4,8 mg, 8,22 µmol) en 1,4-dioxano (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó *mediante*TLC preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **149** (2,3 mg, 11% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 2,13-1,92 (m, 1H), 0,93-0,73 (m, 4H).

Ejemplo 150

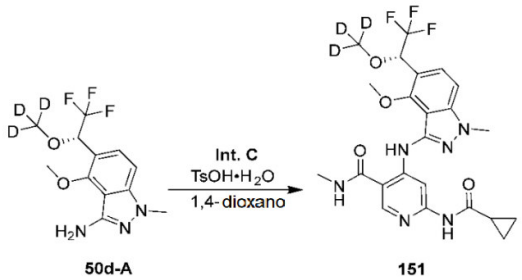


74f 150

***N*-(4-((5-((1-fluorociclopropil)(metoxi)metil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-*d*$_3$)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (150)**

Una mezcla de **74f** (30 mg, 0,107 mmol), **54a** (27 mg, 0,106 mmol) (33,0 mg, 0,129 mmol), Cs_2CO_3 (70,0 mg, 0,215 mmol), BINAP (6,7 mg, 0,0107 mmol) y $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (11,1 mg, 0,0107 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se suspendió con ACN y MeOH (0,2 mL y 0,5 mL) para proporcionar **150** (16 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,24 min, m/z $(M+H)^+$ = 499,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,11-0,89 (m, 2H), 0,88-0,70 (m, 6H).

Ejemplo 151



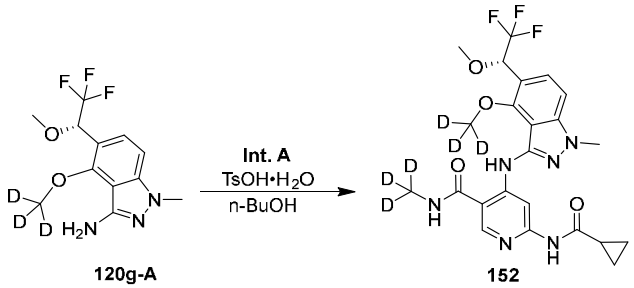
50d-A 151

(*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-metilnicotinamida (151)

A una solución de **50d-A** (550 mg, 1,88 mmol) e **Int. C** (454,5 mg, 1,80 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó $TsOH \cdot H_2O$ (35,8 mg, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 72 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se basó en $NH_3 \cdot H_2O$ (2 mL). Luego se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **151** (550 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método

2): t_R = 1,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 510,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,84 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,01-2,01 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 152

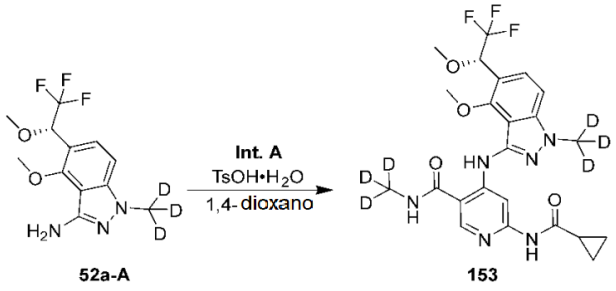


120g-A 152

(*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-d_3)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (152)

A una solución de **120g-A** (20 mg, 68,43 µmol) e **Int. A** (21,1 mg, 82,12 µmol) en n-BuOH (0,2 mL) se agregó TsOH·H_2O (2,6 mg, 13,69 µmol) y se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido formado se recogió mediante filtración y luego se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar **152** (25 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 513,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), δ 10,70 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 0,85-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 153



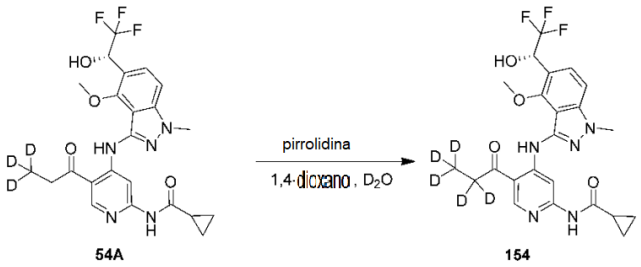
52a-A 153

(*S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d_3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-*N*-(metil-d_3)nicotinamida (153)

Una mezcla de **52a-A** (15 mg, 51,32 µmol), **Int. A** (14,5 mg, 56,45 µmol) y TsOH·H_2O (2,0 mg, 10,26 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **153** (15,5 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 513,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (s, 3H),

2,06-1,98 (m, 1H), 0,87-0,74 (m, 4H).

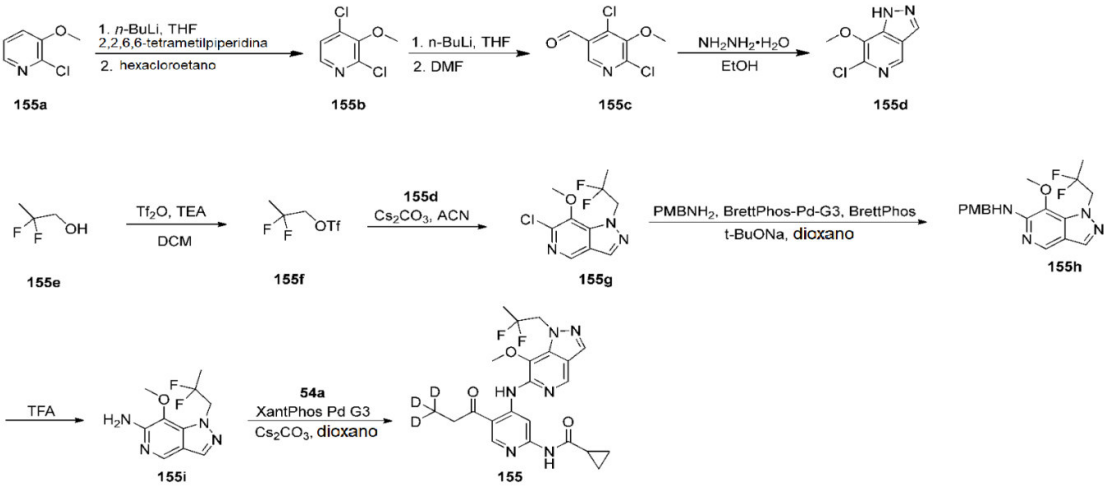
Ejemplo 154



(S)-*N*-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-d_5)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (154)

Una solución de **54A** (25 mg, 50,56 µmol), pirrolidina (0,4 mg, 5,06 µmol) en 1,4-dioxano y D_2O (0,5 mL y 0,5 mL) se agitó a 45 °C durante 2 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **154** (12 mg, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 497,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 4H).

Ejemplo 155



Etapa 1. 2,4-Dicloro-3-metoxipiridina (155b)

A una solución de n-BuLi (5,5 mL, 13,93 mmol, 2,5 M en THF) en THF (25 mL) se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,3 g, 16,72 mmol) a -78 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Luego, a la mezcla de reacción se agregó una solución de **155a** (2,0 g, 13,93 mmol) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. Una solución de hexacloroetano (6,6 g, 27,86 mmol) en THF (50 mL) se agregó gota a gota a la reacción y la

temperatura se mantuvo por debajo de -60 °C. Después de agitar durante otras 2 h a -78 °C, la mezcla de reacción se *inactivó* con sat. NH_4Cl (20 mL), diluido con agua (40 mL) y extraído con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto **155b** (700 mg, 28% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Etapa 2. 4,6-Dicloro-5-metoxinicotinaldehide (155c)

A una solución de n-BuLi (9,4 mL, 23,59 mmol, 2,5 M en THF) en THF (30 mL) se agregó **155b** (2,8 g, 15,73 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, a la mezcla de reacción se agregó DMF anhidra (1,7 g, 23,59 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la reacción se *inactivó* con sat. NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto **155c** (2,0 g, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 3. 6-cloro-7-metoxi-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (155d)

Una mezcla de **155c** (1,5 g, 7,28 mmol) e hidrato de hidrazina (3,6 g, 21,84 mmol, 30% en agua) en EtOH (20 mL) se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto **155d** (300 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Etapa 4. 2,2-Difluoropropil trifluorometanosulfonato (155f)

A una solución agitada de **155e** (1,0 g, 10,4 mmol) y TEA (2,11 g, 20,85 mmol) en DCM (10 mL) se agregó Tf_2O (4,4 g, 15,60 mmol) gota a gota a 0 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con sat. Na_2CO_3 (20 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **155f** (1,3 g, en bruto) como un líquido oscuro.

Etapa 5. 6-cloro-1-(2,2-difluoropropil)-7-metoxi-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (155g)

A una mezcla de **155f** (300 mg, en bruto) y Cs_2CO_3 (420 mg, 1,29 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó **155d** (119 mg, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Luego se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:4) para proporcionar el compuesto **155g** (83 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,77 min, m/z $(M+H)^+$ = 262,0.

Etapa 6. 1-(2,2-Difluoropropil)-7-metoxi-*N*-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-amina (155h)

A una mezcla agitada de **155g** (83 mg, 0,32 mmol), $PMBNH_2$ (84 mg, 0,61 mmol) y t-BuONa (67 mg, 0,70 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (20 mg, 0,02 mmol) y BrettPhos (11 mg, 0,02 mmol). Y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo en una atmósfera de N_2 a

100 ºC durante 7 h. Luego se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:DCM = 3:100) para proporcionar el compuesto **155h** (30 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,88 min, m/z $(M+H)^+$ = 363,2.

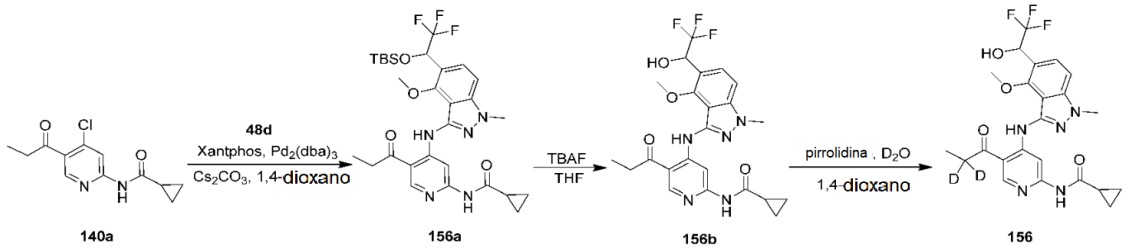
Etapa 7. 1-(2,2-Difluoropropil)-7-metoxi-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-amina 2,2,2-trifluoroacetato (155i)

Una solución de **155h** (30 mg, 0,083 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se concentró, el residuo se suspendió en EtOAc y PE (1:5, 3 mL). Después de la filtración, la torta de filtro se lavó con EtOAc y PE (1:5, 3 mL) y se secó para proporcionar un compuesto puro **155i** (22 mg, 74% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,35 min, m/z $(M+H)^+$ = 243,2.

Etapa 8. *N*-(4-((1-(2,2-difluoropropil)-7-metoxi-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d_3)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (155)

A una mezcla agitada de **155h** (22 mg, 0,062 mmol) y **54a** (20 mg, 0,078 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó XantPhos Pd G3 (6 mg, 0,006 mmol) y Cs_2CO_3 (40 mg, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de N_2 a 100 °C durante 7 h. Luego se concentró y se purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH:DCM = 1:40) para proporcionar un producto bruto,que se purificó adicionalmente mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **155** (15 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 462,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,71 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H), 0,85 - 0,80 (m, 4H).

Ejemplo 156



Etapa 1. *N*-(4-((5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-propionilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (156a)

Una mezcla de **140a** (50 mg, 0,198 mmol), **48d** (77,1 mg, 0,198 mmol), Cs_2CO_3 (128,9 mg, 0,396 mmol), XantPhos (22,9 mg, 39,57 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (36,2 mg, 39,57 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto **156a** que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,59 min, m/z $(M+H)^+$ = 606,4.

Etapa 2. *N*-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-

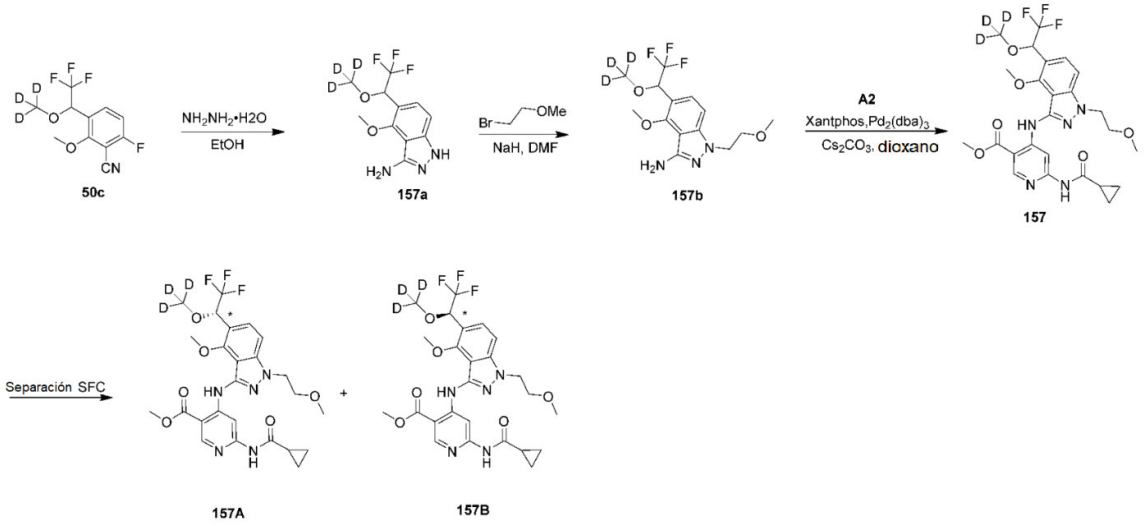
propionilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (156b)

A una solución de **156a** (80 mg, 0,132 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (1 mL, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (1 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **156b** (40 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,23 min, m/z $(M+H)^+$ = 491,9.

Etapa 3. *N*-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-5-(propanoil-2,2-d_2)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (156)

A una solución de **156b** (40 mg, 81,39 µmol) en 1,4-dioxano y D_2O (0,3 y 0,3 mL) se agregó pirrolidina (1,2 mg, 16,28 µmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **156** (10 mg, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,85-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 157



Etapa 1. 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)-1*H*-indazol-3-amina (157a)

Una solución de **50c** (800 mg, 3,01 mmol) y $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5 mL) en EtOH (15 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **157a** (500 mg, 60% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,12 min, m/z $(M+H)^+$ = 279,2.

Etapa 2. 4-Metoxi-1-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d_3)etil)-1*H*-indazol-3-amina

(157b)

A una solución de **157a** (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (86,3 mg, 2,16 mmol, dispersión al 60% en aceite) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó una solución de 1-bromo-2-metoxietano (164,8 mg, 1,19 mmol) en DMF (0,5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar **157b** (170 mg, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 337,2.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-*d*$_3$)etil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (157)

Una mezcla de **157b** (53 mg, 157,6 µmol), **A2** (44,2 mg, 173,3 µmol), Cs_2CO_3 (102,7 mg, 315,2 µmol), XantPhos (18,2 mg, 31,52 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (28,9 mg, 31,52 µmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar la mezcla de reacción, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **157** (22 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 555,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 0,83-0,80 (m, 4H).

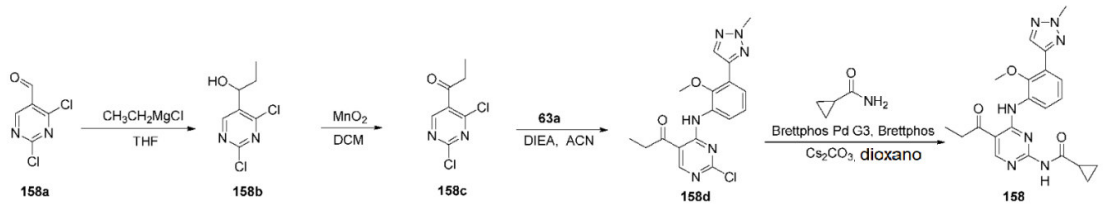
Etapa 4. Metilo (*S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (157A) y Metilo (*R**)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)nicotinato (157B)**

157 (98 mg, 0,177 mmol) se separó mediante HPLC *preparativa* quiral (Método O) para proporcionar **157A** (6,6 mg, 6,7% de rendimiento) como un sólido blanco y **157B** (21,3 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco.

157A: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 555,1. HPLC quiral (Método 12, Hex:IPA:DEA = 80:20:0,2): t_R = 9,56 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,96-3,93 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 0,85-0,82 (m, 4H).

157B: LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 555,1. HPLC quiral (Método 12, Hex:IPA:DEA = 80:20:0,2): t_R = 11,33 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,96-3,93 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 0,85-0,82 (m, 4H).

Ejemplo 158



Etapa 1. 1-(2,4-Dicloropirimidin-5-il)propan-1-ol (158b)

A una solución de **158a** (1 g, 5,65 mmol) en THF (15 mL) se agregó CH_3CH_2MgCl (2 mol/L, 3,4 mL) a -78 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. A la solución resultante se le agregó una solución de HCl (1 mol/L, 15 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL* 2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **158b** (120 mg, 10% de rendimiento) en forma de un aceite blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,71 min, m/z $(M+H)^+$ = 207,0.

Etapa 2. 1-(2,4-Dicloropirimidin-5-il)propan-1-ona (158c)

A una solución de **158b** (120 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 mL) se agregó MnO_2 (50 mg, 0,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 43 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2 . La solución resultante se filtró, luego el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **158c** (90 mg, 76% de rendimiento) en forma de un aceite blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,8 min, m/z $(M+H)^+$ = 205,0.

Etapa 3. 1-(2-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)propan-1-ona (158d)

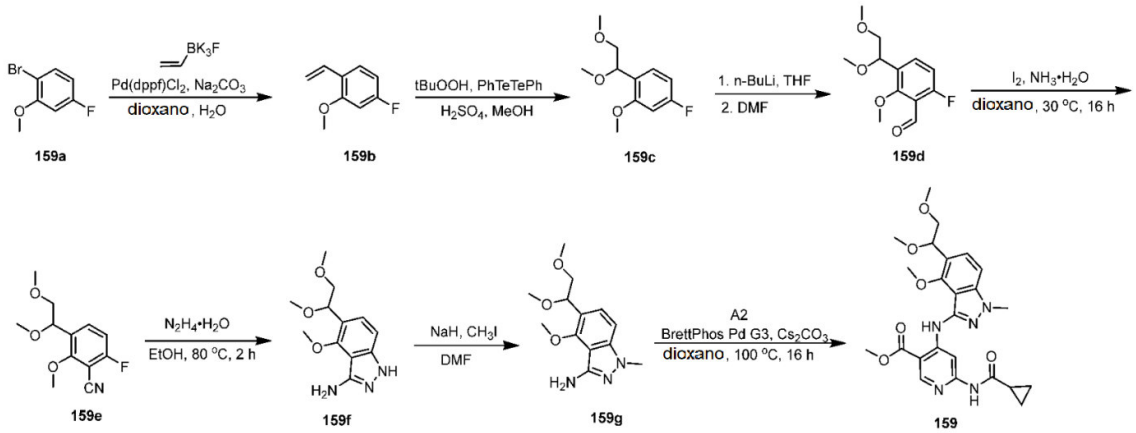
A una solución de **158c** (80 mg, 0,39 mmol), **63a** (80 mg, 0,39 mmol) en ACN (8 mL) se agregó DIEA (101 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La solución resultante se agregó H_2O (10 mL) y se extrajo mediante EtOAc (20 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **158d** (60 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 373,0.

Etapa 4. *N*-(4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-5-propionilpirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida (158)

A una solución de **158d** (45 mg, 0,12 mmol), BrettPhos Pd G3 (22 mg, 0,024 mmol), BrettPhos (26 mg, 0,048 mmol), Cs_2CO_3 (79 mg, 0,24 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó ciclopropano carboxamida (51 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2 . A la solución resultante se le agregó H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE = 2:1) y HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **158** (8 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método

4) t_R = 0,869 min, m/z $(M+H)^+$ = 422,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 9,29 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94-0,83 (m, 4H).

Ejemplo 159



Etapa 1. 4-Fluoro-2-metoxi-1-vinil-benceno (159b)

Una mezcla de **159a** (2,10 g, 10,24 mmol), sal de potasio de trifluoroborato de ácido vinilborónico (1,65 g, 12,29 mmol), Na_2CO_3 (3,26 g, 10,73 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (502 mg, 0,615 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 9:1) para proporcionar **159b** (480 mg, 31% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7,41 (dd, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 6,67-6,55 (m, 2H), 5,66 (dd, *J* = 17,6, 1,6 Hz, 1H), 5,22 (dt, *J* = 11,2, 0,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 2. 1-(1,2-Dimetoxietil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno (159c)

A una mezcla de **159b** (480 mg, 3,15 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó difenil ditelurida (1,29 g, 3,15 mmol), conc. H_2SO_4 (631 mg, 6,31 mmol) y t-BuOOH (406 g, 3,15 mmol, 70% en agua). Se agitó la mezcla resultante a 80 ºC durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 95:5) para proporcionar **159c** (380 mg, 56% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7,31 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (dt, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Etapa 3. 3-(1,2-Dimetoxietil)-6-fluoro-2-metoxi-benzaldehide (159d)

A una mezcla de **159c** (410 mg, 1,91 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó n-BuLi (1,53 mL, 3,83 mmol, 2,5 M) a -60 °C en atmósfera de N_2 . Después de agitar la mezcla durante 30 min, se

agregó DMF (210 mg, 2,87 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 7:3) para dar **159d** (270 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. HPLC (ESI, Método 4) t_R = 0,73 min. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,38 (s, 3H), 7,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Etapa 4. 3-(1,2-Dimetoxietil)-6-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo (159e)

Una mezcla de **159d** (270 mg, 1,11 mmol), I_2 (283 mg, 1,11 mmol) y $NH_3 \cdot H_2O$ (4 mL, 30% en agua) en dioxano (8 mL) se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con ac. $Na_2S_2O_3$ (50 mL*2), salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 7:3) para proporcionar **159e** (266 mg, 99% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,82 min. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Etapa 5. 5-(1,2-Dimetoxietil)-4-metoxi-1H-indazol-3-amina (159f)

Una mezcla de **159e** (220 mg, 0,92 mmol) y $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2 mL, 80% en agua) en etanol (4 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:9) para proporcionar **159f** (160 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,43 min, m/z $(M+H)^+$ = 252,0.

Etapa 6. 5-(1,2-Dimetoxietil)-4-metoxi-1-metil-indazol-3-amina (159g)

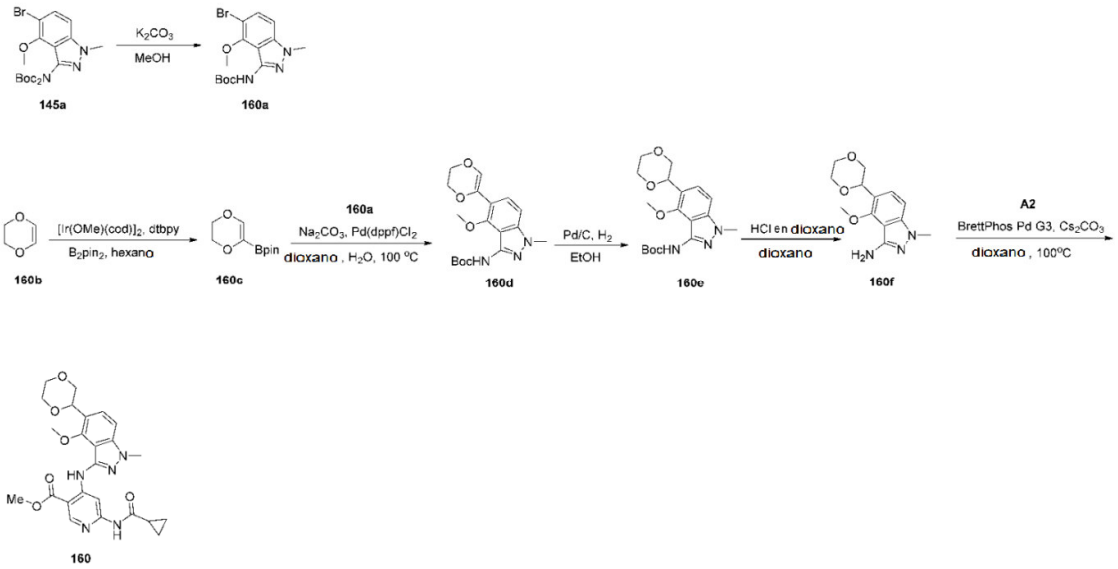
A una mezcla de **159f** (145 mg, 0,58 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (69 mg, 1,73 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregó CH_3I (90 mg, 0,64 mmol) a la mezcla. Después de agitar a 0-10 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 9:1 a 0:10) para proporcionar **159g** (120 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,56 min, m/z $(M+H)^+$ = 266,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[5-(1,2-dimetoxietil)-4-metoxi-1-metil-indazol-3-il]amino]piridina-3-carboxilato (159)

Una mezcla de **159g** (66 mg, 0,25 mmol), **A2** (51 mg, 0,20 mmol), Cs_2CO_3 (243 mg, 0,75 mmol) y BrettPhos Pd G3 (23 mg, 0,025 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2

durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3), salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:9) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua en MeCN es 95-5%, 0,1% de HCOOH estaba contenido en agua) para dar **159** (63,4 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, Método 4) t_R = 0,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 484,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,23 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,08 (brs, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 160



Etapa 1. *terc*-butilo (5-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)carbamato (160a)

A una mezcla de **145a** (1,10 g, 2,41 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó K_2CO_3 (1,67 g, 12,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2), salmuera (20 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 89:11) para proporcionar **160a** (703 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,95 min, m/z $(M+H)^+$ = 356,0.

Etapa 2. 2-(5,6-Dihidro-1,4-dioxin-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (160c)

A una solución de **160b** (500 mg, 5,81 mmol), B_2pin_2 (1,47 g, 5,81 mmol) en heptano (30 mL) se agregó $[Ir(OMe)(cod)]_2$ (192,49 mg, 290,40 µmol), dtbpy (155,88 mg, 580,79 µmol), la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 9:1) para proporcionar **160c** (460 mg, 37% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 213,0.

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,56 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 1,26 (s, 12H).

Etapa 3. *terc*-butilo (5-(5,6-dihidro-1,4-dioxin-2-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)carbamato (160d)

A una solución de **160c** (133,94 mg, 631,64 μmol), **160a** (150 mg, 421,09 μmol), Pd(dppf)Cl_2 (68,78 mg, 84,22 μmol) en dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agregó Na_2CO_3 (89,26 mg, 842,19 μmol, 35,28 μL), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 6:4) para proporcionar **160d** (127 mg, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R=0,89 min, m/z $(M+H)^+$= 362,0.

Etapa 4. *terc*-butilo (5-(1,4-dioxan-2-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)carbamato (160e)

A una solución de **160d** (120 mg, 332,05 μmol) en etanol (3 mL) se agregó paladio sobre carbono (35,34 mg, 10% de pureza), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en atmósfera de H_2. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R= 0,82 min, m/z $(M+H)^+$= 364,0.

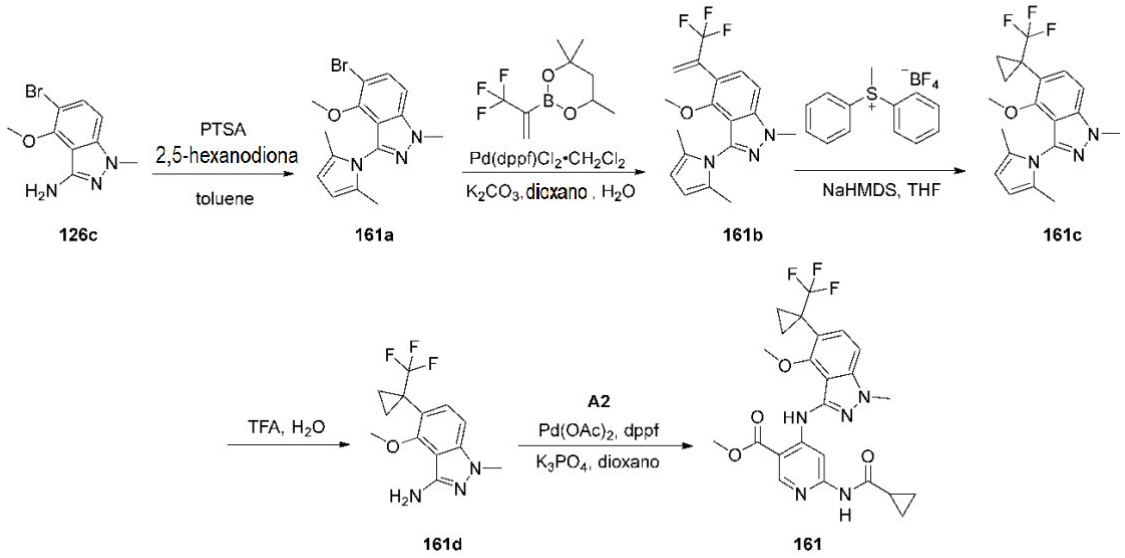
Etapa 5. 5-(1,4-Dioxan-2-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-amina (160f)

A una solución de **160e** (130 mg, en bruto en el último paso) en dioxano (5 mL) se agregó HCl en dioxano (4 mol/L, 5 mL), la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5) para proporcionar **160f** (75 mg, 79% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. LC-MS (ESI, Método 4) t_R=0,58 min, m/z $(M+H)^+$=264,0.

Etapa 6. Metilo 4-((5-(1,4-dioxan-2-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (160)

A una solución de **A2** (101,56 mg, 398,80 μmol), **160f** (70 mg, 265,86 μmol), Cs_2CO_3 (259,87 mg, 797,59 μmol) en dioxano (5 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (48,20 mg, 53,17 μmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 90:10) y HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **160** (8,7 mg, 6,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R=0,79 min, m/z $(M+H)^+$= 482,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,58 (m, 5H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 0,93-0,70 (m, 4H).

Ejemplo 161



Etapa 1. 5-Bromo-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol (161a)

A una solución de **126c** (1,0 g, 3,90 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó TsOH (67 mg, 0,39 mmol) y 2,5-hexanodiona (535 mg, 4,69 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL), luego se lavó con ac. $NaHCO_3$ (15 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, finalmente se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc =100:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto **161a** (1,2 g, 92% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 334,0.

Etapa 2. 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxi-1-metil-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1H-indazol (161b)

Una mezcla de **161a** (450 mg, 1,35 mmol), 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (389 mg, 1,75 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (110 mg, 0,135 mmol), K_2CO_3 (372 mg, 2,69 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 100 °C durante 8 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 100:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto **161b** (466 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,31 min, m/z $(M+H)^+$ = 350,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,13 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,65 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

Etapa 3. 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxi-1-metil-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-indazol (161c)

A una solución de **161b** (100 mg, 0,29 mmol) y tetrafluoroborato de metildifenilsulfonio (107 mg, 0,37 mmol) en THF (2 mL) se agregó NaHMDS (0,46 mmol, 0,23 mL, 2 M en THF) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con ac. NH_4Cl (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL*3), luego se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 100:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto **161c** (100 mg, 96% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS

(ESI, Método 4) t_R = 2,41 min, m/z $(M+H)^+$ = 364,0.

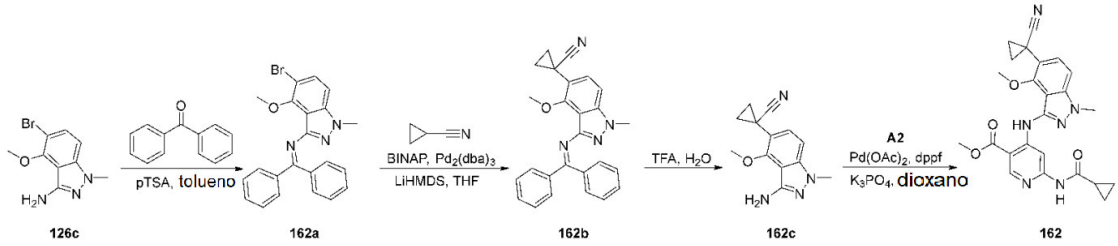
Etapa 4. 4-Metoxi-1-metil-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-indazol-3-amina (161d)

Una solución de **161c** (100 mg, 0,27 mmol) en TFA y H_2O (1,5 mL, 1:2) se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se basificó mediante ac. $NaHCO_3$, luego se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 20:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto **161d** (30 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4,) t_R = 0,92 min, m/z $(M+H)^+$ = 286,2.

Etapa 5. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (161)

Una mezcla de **161d** (16 mg, 0,056 mmol), **A2** (16 mg, 0,062 mmol), dppf (6 mg, 0,011 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 0,005 mmol), K_3PO_4 (24 mg, 0,11 mmol) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el compuesto bruto y luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **161** (6 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 504,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,20 (s, 1H), 9,64-9,37 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,93-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 162



Etapa 1. N-(5-bromo-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)-1,1-difenilmetanimina (162a)

A una solución de **126c** (1 g, 3,90 mmol), difenilmetanona (783 mg, 4,30 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó pTSA (20 mg, 0,12 mmol) y tamiz molecular 4Å (1 g), luego la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró, finalmente se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 10:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto **162a** (170 mg, 10% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 420,0.

Etapa 2. 1-(3-((Difenilmetileno)amino)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (162b)

A una mezcla de **162a** (40 mg, 0,095 mmol), ciclopropanocarbonitrilo (13 mg, 0,19 mmol), BINAP (12 mg, 0,019 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 0,01 mmol) en THF (1 mL) se agregó LiHMDS (0,4 mmol,

0,4 mL, 1 M en THF) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con ac. NH_4Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, finalmente se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto **162b** (38 mg, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,10 min, m/z $(M+H)^+$ = 407,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91-7,85 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 2H).

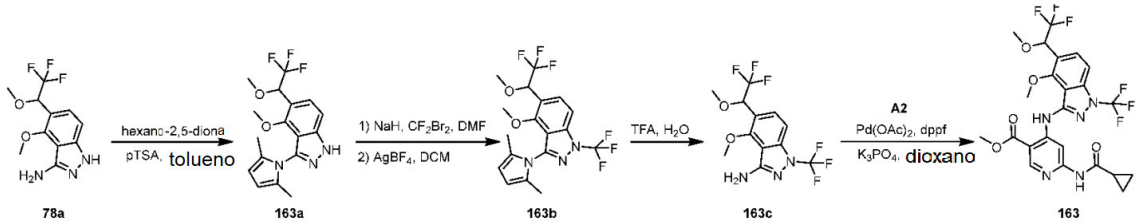
Etapa 3. 1-(3-Amino-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (162c)

Una solución de **162b** (100 mg, 0,27 mmol) en TFA y H_2O (1,5 mL, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), se basificó mediante ac. $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, luego se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 20:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto **162c** (20 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,65 min, m/z $(M+H)^+$ = 243,0.

Etapa 4. Metilo 4-((5-(1-cianociclopropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato (162)

Una mezcla de **162c** (20 mg, 0,083 mmol), **A2** (23 mg, 0,091 mmol), dppf (9 mg, 0,017 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,008 mmol), K_3PO_4 (35 mg, 0,17 mmol) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el compuesto **162** (16 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,83 min, m/z $(M+H)^+$ = 461,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,25 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 163



Etapa 1. 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol (163a)

A una solución de **78a** (430 mg, 1,56 mmol) en tolueno (8 mL) se agregó pTSA (27 mg, 0,156 mmol) y hexano-2,5-diona (214 mg, 1,87 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con ac. $NaHCO_3$ y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 100:1

- 20:1) para proporcionar el compuesto **163a** (450 mg, 82% de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 354,0.

Etapa 2. 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1-(trifluorometil)-1H-indazol (163b)

A una solución de **163a** (400 mg, 1,13 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (136 mg, 3,40 mmol, 60% de pureza en mineral) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (15 mL*3) y se lavó con salmuera (15 mL), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en DCM (5 mL), se agregó $AgBF_4$ (661 mg, 3,40 mmol) a la mezcla a -20 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL*3), luego se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 100:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto **163b** (120 mg, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,60 min, m/z $(M+H)^+$ = 422,2.

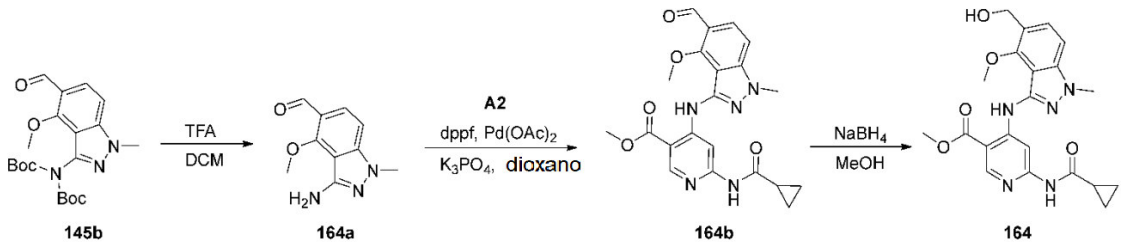
Etapa 3. 4-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1-(trifluorometil)-1H-indazol-3-amina (163c)

Una solución de **163b** (100 mg, 0,24 mmol) en TFA y H_2O (1,8 mL, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se basificó mediante ac. $NaHCO_3$, luego se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, finalmente se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 20:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto **163c** (30 mg, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,81 min, m/z $(M+H)^+$ = 344,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, *J* = 8,9, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dq, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Etapa 4. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (163)

Una mezcla de **163c** (15 mg, 0,044 mmol), **A2** (12 mg, 0,048 mmol), dppf (5 mg, 0,009 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 0,004 mmol), K_3PO_4 (19 mg, 0,088 mmol) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 10:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto **163** (9 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 2,32 min, m/z $(M+H)^+$ = 562,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 11,01 (s,1H), 9,44 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,42 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 164



Etapa 1. 3-Amino-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-carbaldehide (164a)

A una solución de **145b** (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,2 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se basificó mediante ac. $NaHCO_3$, luego se extrajo con EtOAc (10 mL*3), se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4, finalmente se concentró para proporcionar el compuesto bruto **164a** (40 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,58 min, m/z $(M+H)^+$ = 206,0.

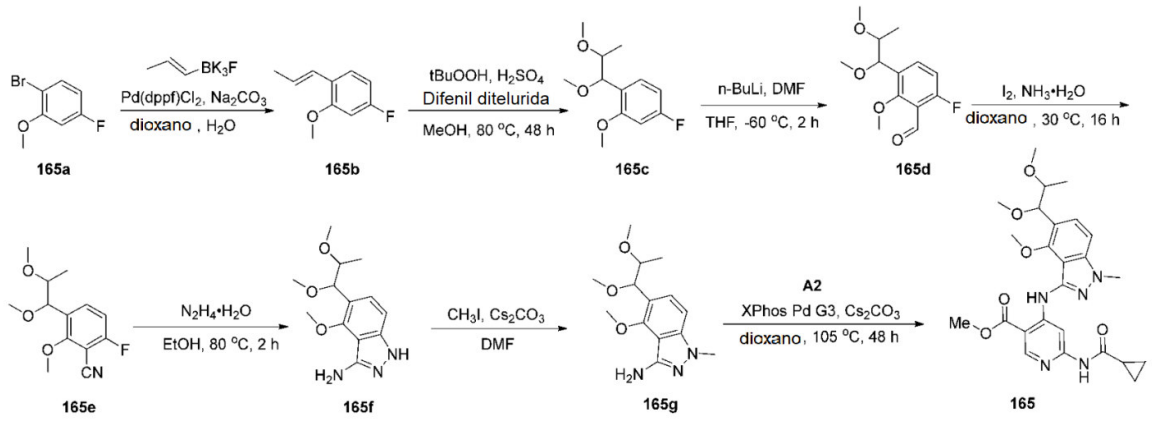
Etapa 2. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-formil-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (164b)

Una mezcla de **164a** (30 mg, 0,146 mmol), **A2** (37 mg, 0,146 mmol), dppf (16 mg, 0,029 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (62 mg, 0,292 mmol) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 6 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto **164b** (5 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,28 min, m/z $(M+H)^+$ = 424,2.

Etapa 3. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(hidroximetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (164)

A una solución de **164b** (5 mg, 0,012 mol) en MeOH (0,5 mL) se agregó $NaBH_4$ (1 mg, 0,026 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar el compuesto **164** (1,0 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,90 min, m/z $(M+H)^+$ = 426,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,22 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 165



Etapa 1. 4-Fluoro-2-metoxi-1-[(E)-prop-1-enil]benceno (165b)

Una mezcla de **165a** (3,00 g, 14,63 mmol), trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio (2,60 g, 17,56 mmol), Na_2CO_3 (4,65 g, 43,90 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (717 mg, 0,878 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agitó la mezcla resultante a 100 ºC en atmósfera de N_2 durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna cromatográfica (PE:EtOAc = 9:1) para proporcionar **165b** (1,80 g, 74% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,65-6,54 (m, 3H), 6,20-6,08 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2. 1-(1,2-Dimetoxipropil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno (165c)

A una mezcla de **165b** (1,80 g, 10,83 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó difenil ditelurida (4,43 g, 10,83 mmol), *conc.* H_2SO_4 (2,17 mg, 21,66 mmol) y *t -BuOOH*(1,39 g, 10,83 mmol, 70% en agua). Se agitó la mezcla resultante a 80 ºC durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 95:5) para proporcionar **165c** (tiene 2 isómeros, el primer pico: 850 mg, 34% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,46 (dq, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. 3-(1,2-Dimetoxipropil)-6-fluoro-2-metoxi-benzaldehide (165d)

A una mezcla de **165c** (850 mg, 3,72 mmol) en THF anhidro (15 mL) se agregó n-BuLi (2,38 mL, 5,96 mmol, 2,5 M) a -60 °C. Después de 30 min, se agregó DMF (327 mg, 4,47 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **165d** (950 mg, en bruto) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,39 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 4. 3-(1,2-Dimetoxipropil)-6-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo (165e)

Una mezcla de **165d** (950 mg, 3,71 mmol), I_2 (941 mg, 3,71 mmol) y $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL, 30% en agua) en dioxano (10 mL) se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y luego se lavó con ac. $Na_2S_2O_3$ (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **165e** (930 mg, bruto) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 254,0.

Etapa 5. 5-(1,2-Dimetoxipropil)-4-metoxi-1H-indazol-3-amina (165f)

Una mezcla de **165e** (930 mg, 3,67 mmol) y $N_2H_4 \cdot H_2O$ (6 mL, 80% en agua) en etanol (6 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) para proporcionar **165f** (360 mg, 37% de rendimiento para 3 etapas) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,58 min, m/z $(M+H)^+$ = 266,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (brs, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 6. 5-(1,2-Dimetoxipropil)-4-metoxi-1-metil-indazol-3-amina (165g)

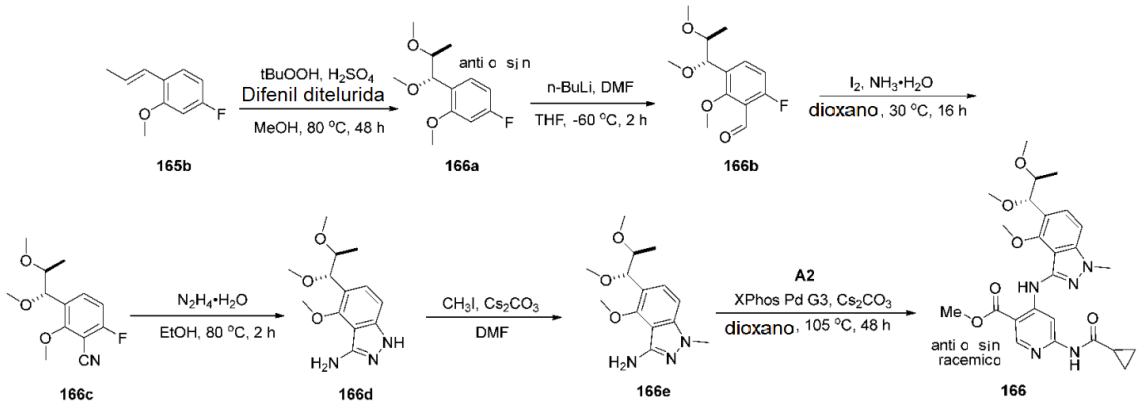
A una mezcla de **165f** (84 mg, 0,32 mmol) en DMF (3 mL) se agregó Cs_2CO_3 (155 mg, 0,47 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 10 min, luego se agregó CH_3I (54 mg, 0,38 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a 20 °C durante 24 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 4:6) para proporcionar **165g** (50 mg, 56% de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 280,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 7. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1,2-dimetoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (165)

Una mezcla de **165g** (50 mg, 0,18 mmol), **A2** (46 mg, 0,18 mmol), Cs_2CO_3 (175 mg, 0,54 mmol) y XPhos Pd G3 (30 mg, 0,036 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agitó la mezcla resultante a 105 ºC en atmósfera de N_2 durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) y se

purificó adicionalmente mediante columna de cromatografía de fase inversa (agua:MeCN = 95:5 a 5:95, HCOOH al 0,1% estaba contenido en agua) para proporcionar **165** (30,6 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 498,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,38 (s, 1H), 10,00 (brs, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,19-1,13(m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 166



Etapa 1. 1-((1S)-1,2-Dimetoxipropil)-4-fluoro-2-metoxibenceno (166a)

A una mezcla de **165b** (1,80 g, 10,83 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó difenil ditelurida (4,43 g, 10,83 mmol), conc. H_2SO_4 (2,17 mg, 21,66 mmol) y *t-BuOOH* (1,39 g, 10,83 mmol, 70% en agua). Se agitó la mezcla resultante a 80 ºC durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 95:5) para proporcionar **166a** (tiene 2 isómeros, el segundo pico: 760 mg, 31% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2. 3-((1S)-1,2-Dimetoxipropil)-6-fluoro-2-metoxibenzaldehide (166b)

A una mezcla de **166a** (760 mg, 3,33 mmol) en THF anhidro (15 mL) se agregó *n*-BuLi (2,13 mL, 5,33 mmol, 2,5 M) a -60 °C. Después de 30 min, se agregó DMF (292 mg, 4,00 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **166b** (650 mg, en bruto) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,39 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,4

Hz, 3H).

Etapa 3. 3-((1S)-1,2-Dimetoxipropil)-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (166c)

Una mezcla de **166b** (650 mg, 2,54 mmol), I_2 (644 mg, 2,54 mmol) y $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL, 30% en agua) en dioxano (10 mL) se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), luego se lavó con ac. $Na_2S_2O_3$ (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), finalmente se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 166c (600 mg, en bruto) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,86 min, m/z $(M+H)^+$ = 254,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 4. 5-((1S)-1,2-Dimetoxipropil)-4-metoxi-1H-indazol-3-amina (166d)

Una mezcla de **166c** (600 mg, 2,37 mmol) y $N_2H_4 \cdot H_2O$ (4 mL, 80% en agua) en etanol (5 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) para proporcionar **166d** (155 mg, 25% de rendimiento para 3 etapas) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 266,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 5. 5-((1S)-1,2-Dimetoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-amina (166e)

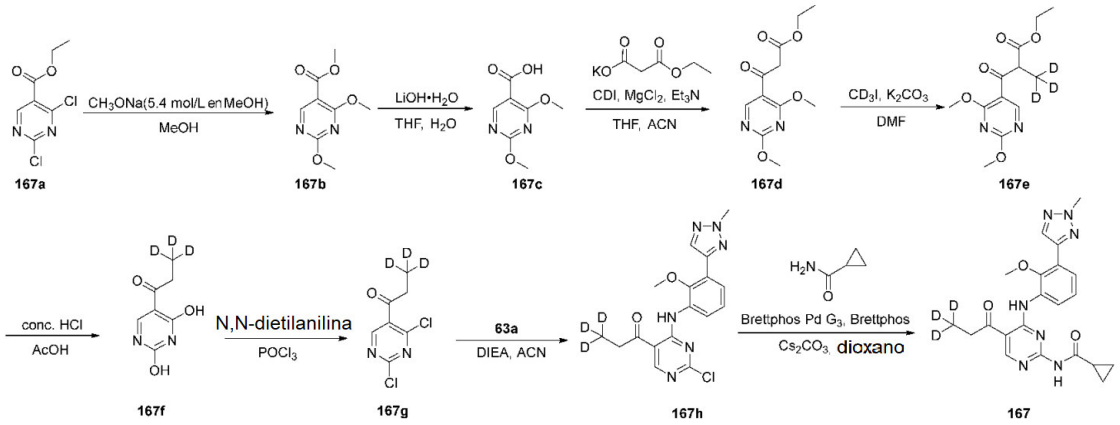
A una mezcla de **166d** (80 mg, 0,30 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60 mg, 1,51 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregó CH_3I (43 mg, 0,30 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a 0-10 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 90:10 a 0:100) para proporcionar **166e** (47 mg, 56% de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,60 min, m/z $(M+H)^+$ = 280,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 6. Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-((1S)-1,2-dimetoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (166)

Una mezcla de **166e** (47 mg, 0,17 mmol), **A2** (51 mg, 0,20 mmol), Cs_2CO_3 (165 mg, 0,50 mmol) y XPhos Pd G3 (28 mg, 0,034 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agitó la mezcla resultante a 105 ºC en atmósfera de N_2 durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) y se purificó adicionalmente mediante columna de cromatografía de fase inversa (agua:MeCN = 95:5 a 5:95, HCOOH al 0,1% estaba contenido en agua) para proporcionar **166** (28,9 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, Método 4) t_R = 0,79 min, m/z $(M+H)^+$ = 498,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,20 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,06 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,96-0,89(m, 2H).

Ejemplo 167



Etapa 1. Metilo 2,4-dimetoxipirimidina-5-carboxilato (167b)

A una solución de **167a** (4 g, 18,10 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó CH_3ONa (5,4 M en MeOH, 16,76 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2), luego la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **167b** (3,25 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,58 min, m/z $(M+H)^+$ = 199,0.

Etapa 2. Ácido 2,4-Dimetoxipirimidina-5-carboxílico (167c)

A una solución de **167b** (3,3 g, 16,65 mmol) en THF (25 mL) y agua (10 mL) se agregó $LiOH·H_2O$ (1,40 g, 33,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (30 mL) y el pH se ajustó a 5-6 mediante solución de HCl (1 mol/L). La solución se extrajo con EtOAc (80 mL* 8), luego la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar **167c** (1,33 g, 43% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,33 min, m/z $(M+H)^+$ = 185,0.

Etapa 3. Etilo 3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-oxopropanoato (167d)

A una solución de **167c** (1,33 g, 7,22 mmol) en THF (10 mL) y ACN (10 mL) se agregó CDI (1,52 g, 9,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se agregó $MgCl_2$ (825 mg, 8,67 mmol) y Et_3N (2,19 g, 21,67 mmol), seguido de 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio (1,87 g, 10,83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

12 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **167d** (800 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,69 min, m/z $(M+H)^+$ = 255,0.

Etapa 4. Etilo 2-(2,4-dimetoxipirimidina-5-carbonil)propanoato-3,3,3-d3 (167e)

A una solución de **167d** (850 mg, 3,34 mmol), K_2CO_3 (693 mg, 5,01 mmol) en DMF (10 mL) se agregó CD_3I (582 mg, 4,01 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 12 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **167e** (510 mg, 56% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 272,0.

Etapa 5. 1-(2,4-Dihidroxipirimidin-5-il)propan-1-ona-3,3,3-d3 (167f)

A una solución de **167e** (500 mg, 1,84 mmol) en AcOH (10 mL) se añadió gota a gota conc. HCl (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución resultante se concentró para proporcionar **167f** (160 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo claro sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 172,0.

Etapa 6. 1-(2,4-Dicloropirimidin-5-il)propan-1-ona-3,3,3-d3 (167g)

A una solución de **167f** (120 mg, 0,70 mmol) en $POCl_3$ (9,90 g, 64,57 mmol, 6 mL) se agregó *N*, *N*-dietilanilina (1,87 g, 12,54 mmol, 2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La solución resultante se vertió en 40 g de hielo y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:5) para proporcionar **167g** (40 mg, 27% de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,80 min, m/z $(M+H)^+$ = 208,0.

Etapa 7. 1-(2-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)propan-1-ona-3,3,3-d3 (167h)

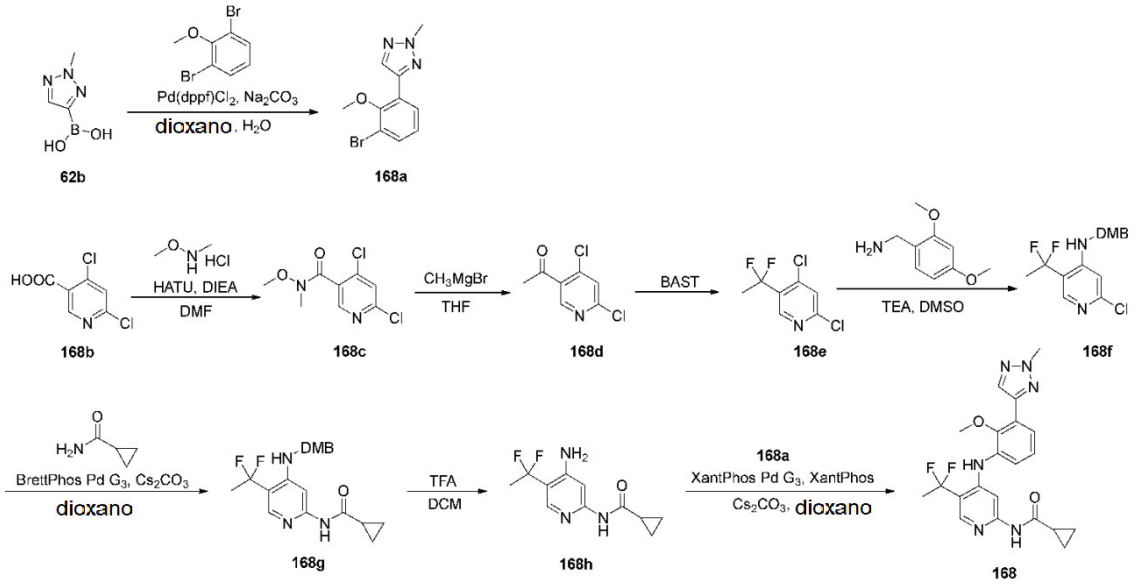
A una solución de **167g** (40 mg, 0,19 mmol), DIEA (50 mg, 0,38 mmol) en ACN (2 mL) se agregó **63a** (39 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:3) para proporcionar **167h** (50 mg, 69% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,04 min, m/z $(M+H)^+$ = 376,2.

Etapa 8. N-(4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)pirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida (167)

A una solución de **167h** (45 mg, 0,12 mmol), BrettPhos Pd G3 (22 mg, 0,024 mmol), BrettPhos (26 mg, 0,048 mmol), Cs_2CO_3 (78 mg, 0,24 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó

ciclopropanocarboxamida (51 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Se diluyó la solución resultante con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), se secó la capa orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 2:1) y HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **167** (7 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 7,55 min, m/z $(M+H)^+$ = 425,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 9,29 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,22-2,16 (m, 1H), 0,94-0,75 (m, 4H).

Ejemplo 168



Etapa 1. 4-(3-Bromo-2-metoxifenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol (168a)

A una solución de **62b** (100 mg, 0,78 mmol) y 1,3-dibromo-2-metoxibenceno (419 mg, 1,58 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0,4 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (64 mg, 0,079 mmol) y Na_2CO_3 (167 mg, 1,58 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **168a** (127 mg, 60% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,00 min, m/z $(M+H)^+$ = 268,0.

Etapa 2. 4,6-Dicloro-N-metoxinicotinamida (168c)

A una solución de **168b** (5 g, 26,04 mmol) y clorhidrato de *N,O-dimetilhidroxilamina* (3,05 g, 31,25 mmol) en DMF (60 mL) se agregó DIEA (6,73 g, 52,08 mmol, 9,07 mL) y HATU (9,90 g, 26,04 mmol), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna

de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **168c** (5,95 g, 97% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,70 min, m/z $(M+H)^+$ = 235,0.

Etapa 3. 1-(4,6-Dicloropiridin-3-il)etan-1-ona (168d)

A una solución de **168c** (2 g, 8,51 mmol) en THF (40 mL) se agregó CH_3MgBr (4,25 mL, 12,76 mmol, 3 M en Et_2O) en atmósfera de N_2 a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 15:85) para proporcionar **168d** (1,35 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,79 min, m/z $(M+H)^+$ = 190,0.

Etapa 4. 2,4-Dicloro-5-(1,1-difluoroetil)piridina (168e)

El compuesto **168d** (500 mg, 2,63 mmol) se agregó a BAST (2,91 g, 13,16 mmol, 2,43 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 10 min, luego se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:9) para proporcionar **168e** (388 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,95 min. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,05 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H).

Etapa 5. 2-cloro-5-(1,1-difluoroetil)-N-(3,4-dimetilbenzil)piridin-4-amina (168f)

A una solución de **168e** (293 mg, 1,38 mmol) y TEA (210 mg, 2,07 mmol, 0,29 mL) en DMSO (5 mL) se agregó (2,4-dimetoxifenil)metanamina (347 mg, 2,07 mmol, 0,31 mL), la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (EtOAc:PE = 1:4) para proporcionar 168f **(**300 mg, 63% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,04 min, m/z $(M+H)^+$ = 343,2.

Etapa 6. N-(5-(1,1-difluoroetil)-4-((3,4-dimetilbenzil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (168g)

A una solución de **168f** (300 mg, 0,88 mmol) y ciclopropanocarboxamida (74 mg, 0,88 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (79 mg, 0,088 mmol) y Cs_2CO_3 (570 mg, 1,75 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **168g** (180 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,71 min, m/z $(M+H)^+$ = 392,2.

Etapa 7. N-(4-amino-5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (168h)

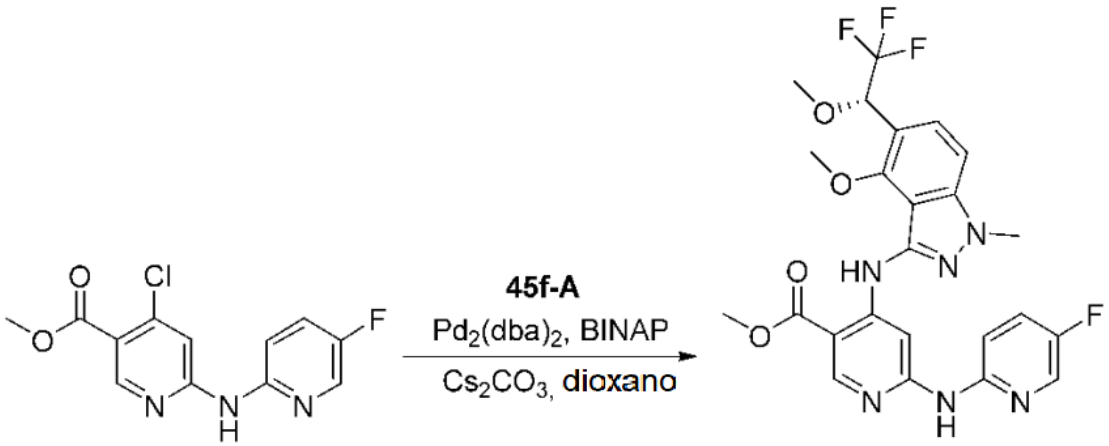
A una solución de **168g** (130 mg, 0,33 mmol) en DCM (1,5 mL) se le agregó TFA (0,3 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se

extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **168h** (76 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,34 min, m/z $(M+H)^+$ = 242,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H), 0,86-0,71 (m, 4H).

Etapa 8. N-(5-(1,1-difluoroetil)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (168)

A una solución de **168h** (35 mg, 0,15 mmol) y **168a** (39 mg, 0,15 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó XantPhos Pd G3 (28 mg, 0,029 mol), XantPhos (34 mg, 0,058 mmol) y Cs_2CO_3 (95 mg, 0,29 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **168** (8 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,73 min, m/z $(M+H)^+$ = 429,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,73 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 4H).

Ejemplo 169



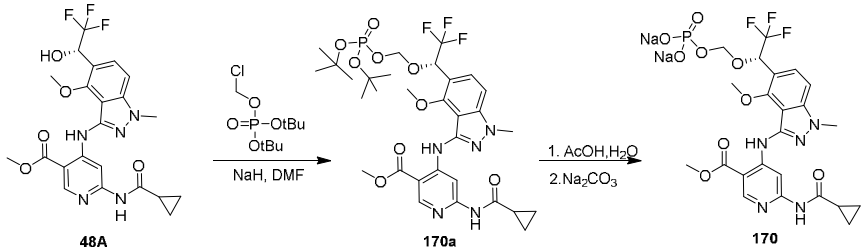
F1 **169**

Etapa 1. Metilo (S)-6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (169)

A una solución de **F1** (100 mg, 0,36 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65 mg, 0,071 mmol), BINAP (66 mg, 0,11 mmol), Cs_2CO_3 (289 mg, 0,89 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó **45f-A** (103 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La solución resultante se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se

concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) y HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **169** (11 mg, 6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,865 min, m/z $(M+H)^+$ = 535,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 170



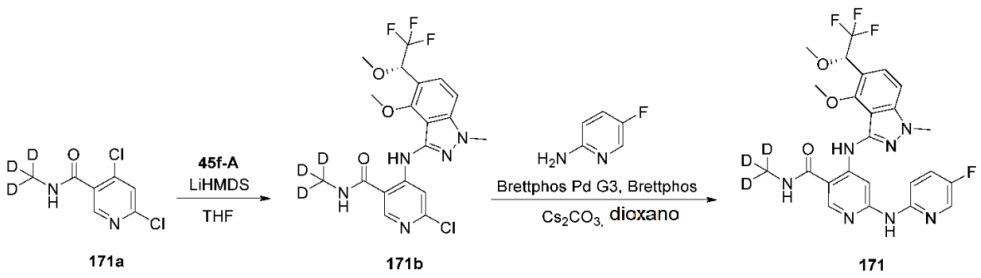
Etapa 1. (S)-metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (170a)

A una solución de **48A** (500 mg, 1,01 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (40,53 mg, 1,01 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó fosfato de di-*terc*-butil clorometilo (393 mg, 1,52 mmol) a la mezcla. Después de agitar a 20 °C durante 4 h, la mezcla se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL *2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **170a** (100 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 716,5.

Etapa 2. Sodium (S)-(1-(3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)amino)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)metilo fosfato (170)

Una mezcla de **170a** (100 mg, 0,139 mmol) en AcOH y H_2O (2 mL y 0,5 mL) se agitó a 35 °C durante 16 h. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (ACN:agua = 5:95 a 95:5) para proporcionar la solución de ácido fosfónico. Se agregó Na_2CO_3 saturado (0,2 mL) a la solución y luego la solución se liofilizó para proporcionar **170** (4,5 mg, 12% de rendimiento). LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,09 min, m/z $(M-2Na+H)^+$ = 604,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 5,91-5,99 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 9H), 2,06-2,02 (m, 1H), 0,86-0,81 (m, 4H).

Ejemplo 171



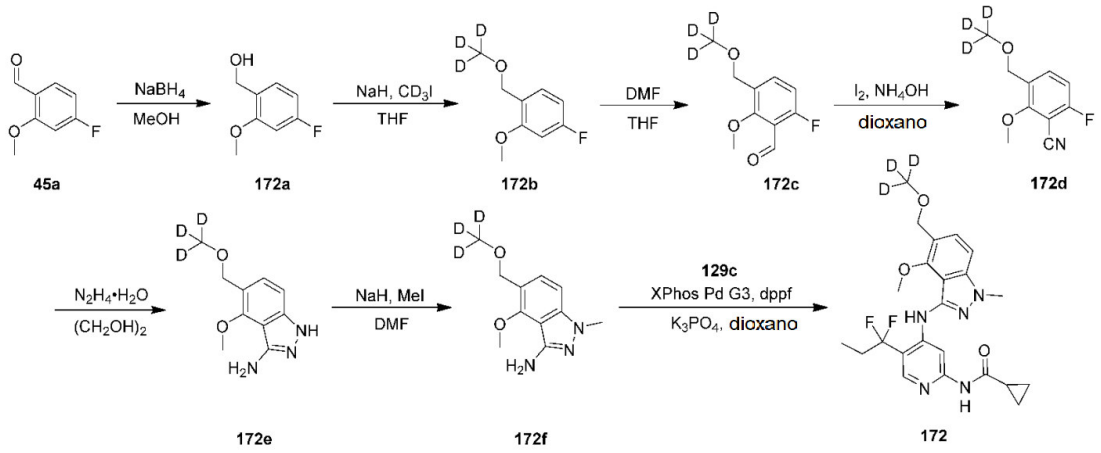
Etapa 1. (S)-6-cloro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (171b)

A una solución de **45f-A** (150 mg, 0,52 mmol), **171a** (108 mg, 0,52 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 2,07 mL) a -60 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó de -60 °C a temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **171b** (210 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,77 min, m/z $(M+H)^+$ = 461,2.

Etapa 2. (S)-6-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (171)

A una solución de **171b** (100 mg, 0,22 mmol), BrettPhos Pd G3 (39 mg, 0,043 mmol), BrettPhos (47 mg, 0,087 mmol), Cs_2CO_3 (177 mg, 0,54 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó 5-fluoropiridin-2-amina (49 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2 . La solución resultante se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) y HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **171** (48 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 5,87 min, m/z $(M+H)^+$ = 537,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,22 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,26 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo 172



Etapa 1. (4-Fluoro-2-metoxifenil)metanol (172a)

A una mezcla de **45a** (8,00 g, 51,90 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó $NaBH_4$ (2,16 g, 57,09 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*2) y salmuera (50 mL*2), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **172a** (7,60 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 2. 4-Fluoro-2-metoxi-1-((metoxi-d3)metil)benceno (172b)

A una mezcla de **172a** (4,00 g, 25,62 mmol) en THF (50 mL) se agregó NaH (1,23 g, 30,74 mmol, 60% en aceite mineral) y CD_3I (5,57 g, 38,42 mmol, 2,39 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2), salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 6:94) para proporcionar **172b** (4,10 g, 92% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3. 6-Fluoro-2-metoxi-3-((metoxi-d3)metil)benzaldehide (172c)

A una mezcla de **172b** (1,00 g, 5,77 mmol) en THF (10 mL) se agregó *n*-BuLi (8,66 mmol, 2,5 M, 3,46 mL). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2 . Se agregó DMF (8,66 mmol, 670 µL) a la mezcla y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2), salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 5:95) para proporcionar **172c** (230 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 202,0.

Etapa 4. 6-Fluoro-2-metoxi-3-((metoxi-d3)metil)benzonitrilo (172d)

A una mezcla de **172c** (230 mg, 0,77 mmol) en H_2O (5 mL) se agregó ácido (hidraziniloxi)sulfónico (152 mg, 1,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 .

Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2), salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró para proporcionar **172d** (73 mg, en bruto) como un aceite incoloro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5. 4-Metoxi-5-((metoxi-d3)metil)-1H-indazol-3-amina (172e)

A una mezcla de **172d** (73 mg, 0,40 mmol) en etilenglicol (5 mL) se agregó hidrazina (101 mg, 1,61 mmol, 80% en H_2O). La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 1 h en microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2), salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 71:29) para proporcionar **172e** (65 mg, 77% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,44 min, m/z $(M+H)^+$ = 211,0.

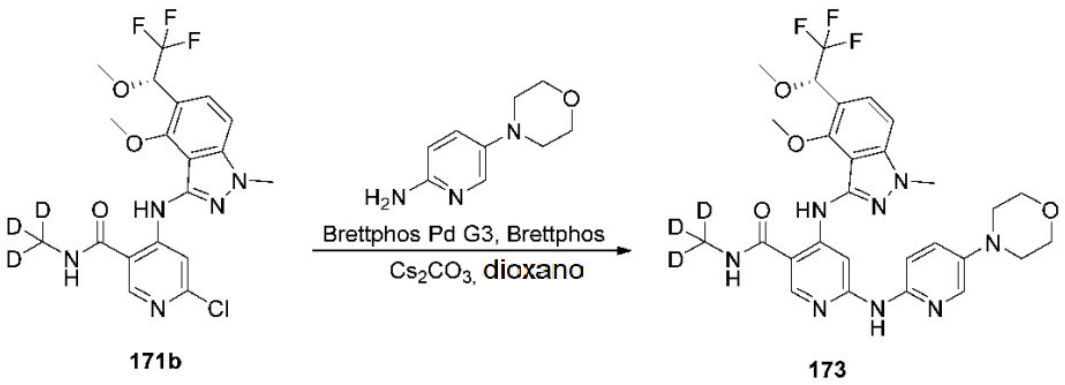
Etapa 6. 4-Metoxi-5-((metoxi-d3)metil)-1-metil-1H-indazol-3-amina (172f)

A una mezcla de **172e** (65 mg, 0,31 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH (25 mg, 0,62 mmol, 60% en aceite mineral) y MeI (53 mg, 0,37 mmol, 23 µL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL*2), salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 32:68) para proporcionar **172f** (33 mg, 47% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 7. N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxi-5-((metoxi-d3)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (172)

Una mezcla de **172f** (40 mg, 0,18 mmol), **129c** (45 mg, 0,16 mmol), K_3PO_4 (87 mg, 0,41 mmol), dppf (36 mg, 0,66 mmol) y XPhos Pd G3 (28 mg, 0,033 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se agitó la mezcla resultante a 85 °C en atmósfera de N_2 durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL*3), salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) y se purificó adicionalmente mediante columna de cromatografía de fase inversa (agua:MeCN = 95:5 a 5:95, HCOOH al 0,1% estaba contenido en agua) para obtener **172** (20,6 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI, Método 4) t_R = 0,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 463,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,41 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 8,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92-0,83 (m, 2H).

Ejemplo 173

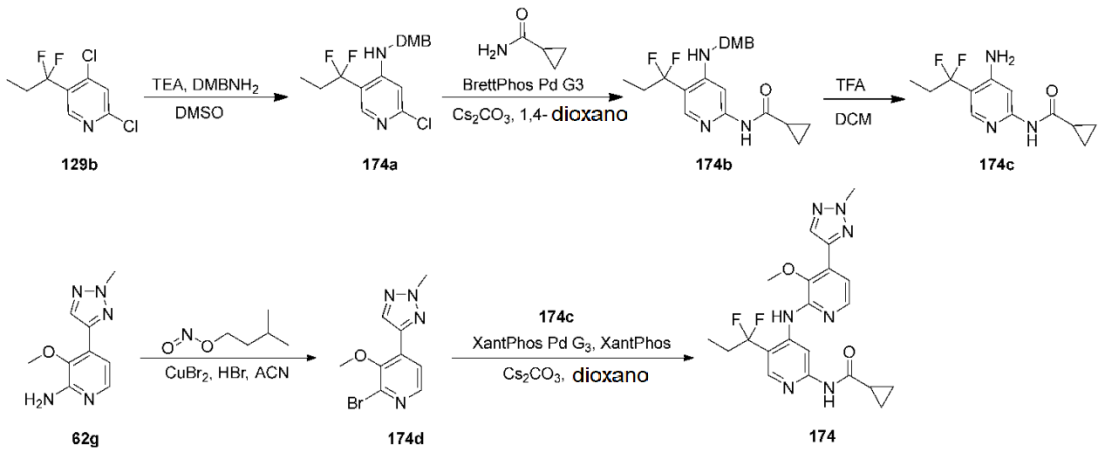


171b 173

Etapa 1. (S)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)-6-((5-morfolinopiridin-2-il)amino)nicotinamida (173)

A una solución de **171b** (40 mg, 0,087 mmol), BrettPhos Pd G3 (16 mg, 0,017 mmol), BrettPhos (19 mg, 0,035 mmol), Cs_2CO_3 (71 mg, 0,22 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó 5-morfolinopiridin-2-amina (31 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2 . La solución resultante se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 9:1) y HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **173** (18 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,82 min, m/z $(M)^+$ = 604,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 5,26 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 4H).

Ejemplo 174



129b 174a 174b 174c 62g 174d 174

Etapa 1. 2-cloro-5-(1,1-difluoropropil)-N-(2,4-dimetoxibenzil)piridin-4-amina (174a)

A una solución de **129b** (450 mg, 1,99 mmol) en DMSO (4,5 mL) se agregó (2,4-dimetoxifenil)metanamina (832 mg, 4,98 mmol) y TEA (403 mg, 3,98 mmol). Se agitó la mezcla a

70 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar **174a** (530 mg, 75% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,62 min, m/z $(M+H)^+$ = 356,9.

Etapa 2. N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((2,4-dimetoxibenzil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (174b)

Una mezcla de **174a** (480 mg, 1,35 mmol), ciclopropanocarboxamida (572,5 mg, 6,73 mmol), BrettPhos Pd G3 (122 mg, 0,135 mmol) y Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,36 mmol) en 1,4-dioxano (4,8 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar **174b** (500 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 406,3.

Etapa 3. N-(4-amino-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (174c)

Una mezcla de **174b** (260 mg, 641 µmol) en TFA y DCM (0,75 mL y 2,25 mL) se agitó a 15 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó bombeando una corriente de nitrógeno. El residuo se ajustó a pH>7 con TEA y se concentró. Luego, el residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **174c** (161 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 256,0.

Etapa 4. 2-Bromo-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (174d)

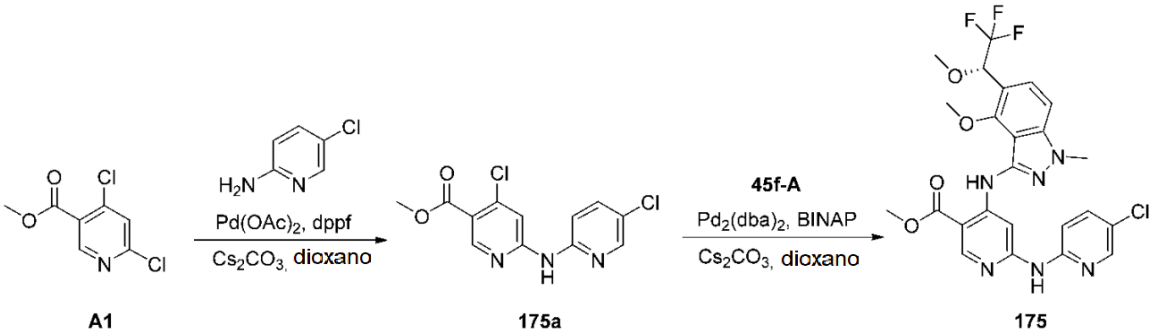
A una solución de **62g** (80 mg, 0,39 mmol) y $CuBr_2$ (174 mg, 0,78 mmol) en ACN (3 mL) y HBr (3 mL, 48% en peso en H_2O) se agregó nitrito de isoamilo (913 mg, 7,80 mmol, 1,04 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 15:85) para proporcionar **174d** (55 mg, 0,20 mmol, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,82 min, m/z $(M+H)^+$ = 269,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 5. N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (174)

A una solución de **174d** (32 mg, 0,12 mmol) y **174c** (30 mg, 0,12 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó XantPhos Pd G3 (22 mg, 0,024 mmol), XantPhos (27 mg, 0,047 mmol), Cs_2CO_3 (77 mg, 0,24 mmol) y tamiz molecular en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **174** (15 mg, 28% de

rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R =0,91 min, m/z $(M+H)^+$ = 444,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86-0,76 (m, 4H).

Ejemplo 175



A1 175a 175

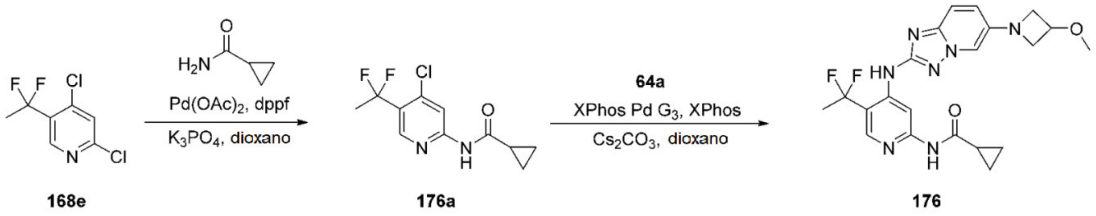
Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)nicotinato (175a)

A una solución de **A1** (500 mg, 2,43 mmol), $Pd(OAc)_2$ (109 mg, 0,49 mmol), dppf (404 mg, 0,73 mmol), Cs_2CO_3 (1,98 g, 6,07 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó 5-cloropiridin-2-amina (312 mg, 2,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. La solución resultante se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar **175a** (290 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,01 min, m/z $(M+H)^+$ = 298,0.

Etapa 2. Metilo (S)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (175)

A una solución de **45f-A** (60 mg, 0,21 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38 mg, 0,041 mmol), BINAP (39 mg, 0,062 mmol), Cs_2CO_3 (169 mg, 0,52 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó 175A (62 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La solución resultante se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo mediante EtOAc (30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL* 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) y HPLC *preparativa* (Método E) para proporcionar **175** (37 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,932 min, m/z $(M+H)^+$ = 551,2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 176



168e 176a 176

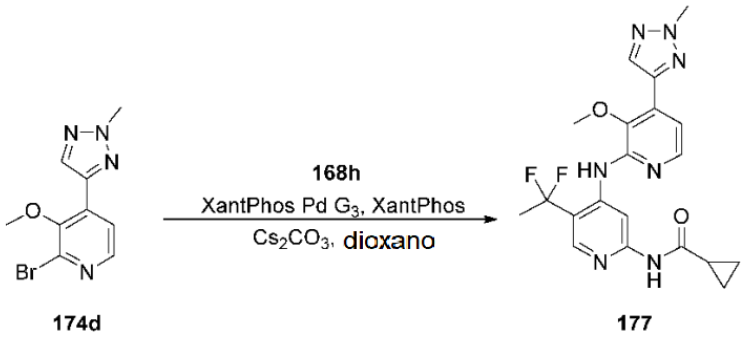
Etapa 1. N-(4-cloro-5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (176a)

A una solución de **168e** (378 mg, 1,78 mmol) y ciclopropanocarboxamida (152 mg, 1,78 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (80 mg, 0,36 mmol), dppf (395 mg, 0,71 mmol) y K_3PO_4 (1,14 g, 5,35 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 15:85) para proporcionar **176a** (190 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,94 min, m/z $(M+H)^+$ = 261,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 2,04 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H).

Etapa 2. N-(5-(1,1-difluoroetil)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (176)

A una solución de **176a** (20 mg, 0,077 mmol) y **64a** (17 mg, 0,077 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó XPhos Pd G3 (6 mg, 0,0077 mmol), XPhos (7 mg, 0,015 mmol), Cs_2CO_3 (50 mg, 0,15 mmol) y tamiz molecular en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **176** (8 mg, 0,018 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 444,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,81 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 19,6 Hz, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 0,89-0,73 (m, 4H).

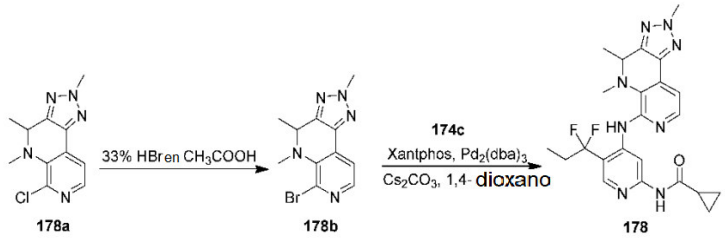
Ejemplo 177



Etapa 1. N-(5-(1,1-difluoroetil)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (177)

A una solución de 174d (45 mg, 0,19 mmol) y 168h (50 mg, 0,19 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó XantPhos Pd G3 (35 mg, 0,037mol), XantPhos (43 mg, 0,074 mmol), Cs2CO3 (121 mg, 0,37 mmol) y tamiz molecular en atmósfera de N2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método D) para proporcionar 177 (19 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) tR = 0,82 min, m/z (M+H)+ = 430,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,84 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32-8,27 (m, 2H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,19 (t, J = 20,0 Hz, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 0,86-0,77 (m, 4H).

Ejemplo 178



Etapa 1. 6-Bromo-2,4,5-trimetil-4,5-dihidro-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c][1,7]naftiridina (178b)

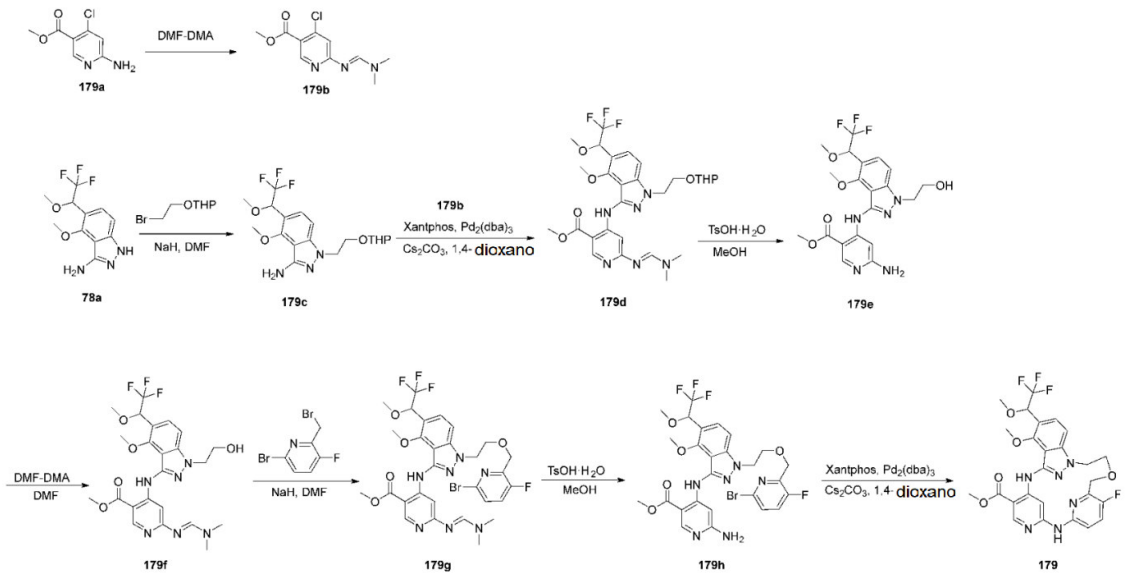
Una mezcla de **178a** (120 mg, 0,481 mmol, WO 2022175747 P130, Ejemplo 25) en HBr (1 mL, 33% en ácido acético) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y la torta filtrada se lavó con ACN (6 mL). La torta filtrada se secó para proporcionar **178b** (120 mg, 85% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 294,0.

Etapa 2. *N*-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((2,4,5-trimetil-4,5-dihidro-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*][1,7]naftiridin-6-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (178)

Una mezcla de **174c** (40 mg, 0,157 mmol), **178b** (69,0 mg, 0,235 mmol), XantPhos (18,1 mg, 0,031 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 mg, 0,031 mmol) y Cs_2CO_3 (153,2 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL)

se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método C) para proporcionar **178** (1,7 mg, 2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,18 min, m/z $(M+H)^+$ = 469,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,69 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,53 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,88-0,77 (m, 4H).

Ejemplo 179



Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-(((dimetilamino)metileno)amino)nicotinato (179b)

A una solución de **179a** (1 g, 5,37 mmol) en DMF (10 mL) se agregó DMF-DMA (1,07 g, 8,97 mmol, 1,19 mL). Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta **179b** (1,30 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,85 min, m/z $(M+H)^+$ = 242,2.

Etapa 2. 4-Metoxi-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-amina (179c)

A una solución de **78a** (1,2 g, 4,36 mmol) en DMF (25 mL) se agregó NaH (209,3 mg, 5,23 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2*H*-pirano (1,00 g, 4,80 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante 2 h a 15 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **179c** (1,4 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido rojo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,30 min, m/z $(M+H)^+$ =

404,2.

Etapa 3. Metilo 6-(((dimetilamino)metileno)amino)-4-((4-metoxi-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (179d)

Una mezcla de **179c** (1,2 g, 2,97 mmol), **179b** (1,01 g, 4,16 mmol), XantPhos (344,3 mg, 0,595 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (544,8 mg, 0,595 mmol) y Cs_2CO_3 (1,94 g, 5,95 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **179d** en bruto (1,5 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,32 min, m/z $(M+H)^+$ = 609,3.

Etapa 4. Metilo 6-amino-4-((1-(2-hidroxietil)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (179e)

Una mezcla de **179d** (1,5 g, 2,46 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (468,8 mg, 2,46 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 50 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y la torta de filtro se secó para proporcionar **179e** (950 mg, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,17 min, m/z $(M+H)^+$ = 470,2.

Etapa 5. Metilo 6-(((dimetilamino)metileno)amino)-4-((1-(2-hidroxietil)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (179f)

A una solución de **179e** (350 mg, 0,746 mmol) en DMF (3,5 mL) se agregó DMF-DMA (266,5 mg, 2,24 mmol) a 20 °C. Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h y se concentró para proporcionar **179f** (380 mg, en bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 525,3.

Etapa 6. Metilo 4-((1-(2-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)etil)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-6-(((dimetilamino)metileno)amino)nicotinato (179g)

A una solución de **179f** (350 mg, 0,667 mmol) y 6-bromo-2-(bromometil)-3-fluoropiridina (538,3 mg, 2,00 mmol, CAS 1187836-89-0) en DMF (3 mL) se agregó NaH (80 mg, 2,00 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y 15 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua helada (8 mL) y se extrajo con DCM/ACN (15 mL*2, v:v = 5:1). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **179g** (100 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,84 min, m/z $(M+H)^+$ = 712,2.

Etapa 7. Metilo 6-amino-4-((1-(2-((6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)etil)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)nicotinato (179h)

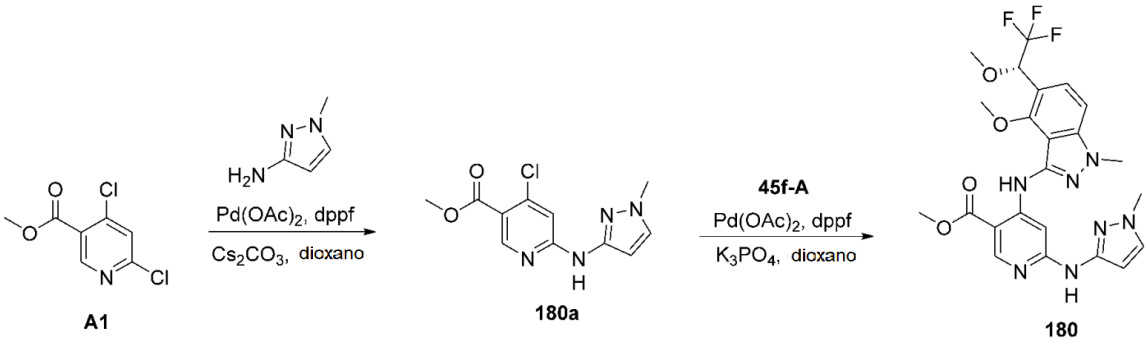
Una mezcla de **179g** (100 mg, 0,140 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (53,4 mg, 0,281 mmol) en MeOH (1 mL) se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **179h** (18 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,36 min, m/z $(M+H)^+$ = 659,0.

Etapa 8. Metilo 12-fluoro-23-metoxi-22-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-15-oxa-2,6,8,18,25,26-

hexaazapentaciclo[16.6.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{19,24}]heptacosa-1(25),3(27),4,6,9,11,13(26),19,21,23-decaeno-4-carboxilato (179)

Una mezcla de **179h** (18 mg, 0,0274 mmol), XantPhos (3,2 mg, 0,0055 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,0 mg, 0,0055 mmol) y Cs_2CO_3 (17,8 mg, 0,0548 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante TLC *preparativa* (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se volvió a purificar mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **179** (2,5 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,26 min, m/z $(M+H)^+$ = 577,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 3,2, 9,2 Hz, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 180



A1 — 180a — 180

Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)nicotinato (180a)

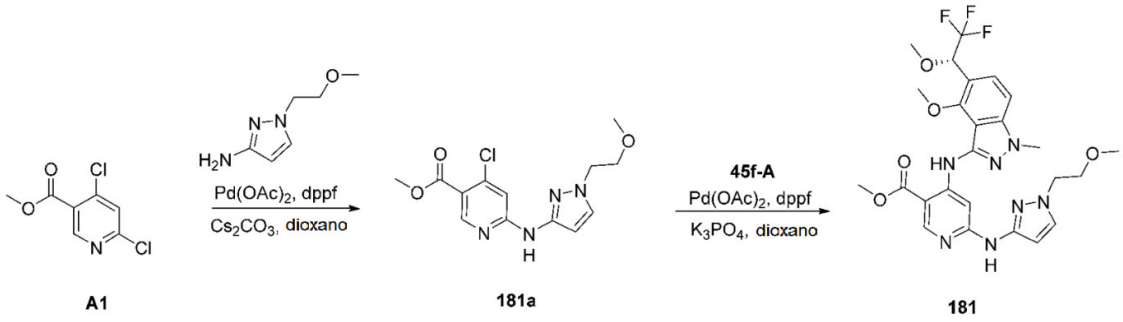
Una mezcla de **A1** (100 mg, 0,49 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (47 mg, 0,49 mmol), dppf (54 mg, 0,097 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,049 mmol), Cs_2CO_3 (316 mg, 0,97 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **el compuesto 180a** (100 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 267,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 2. Metilo (S)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)nicotinato (180)

Una mezcla de **180a** (20 mg, 0,075 mmol), 45f-A (20 mg, 0,069 mmol), K_3PO_4 (29 mg, 0,136 mmol), dppf (8 mg, 0,014 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,007 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 25:1) para proporcionar el compuesto bruto, luego se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar el compuesto **180** (3,5 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,86 min, m/z $(M+H)^+$ = 520,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4

Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,26 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo 181



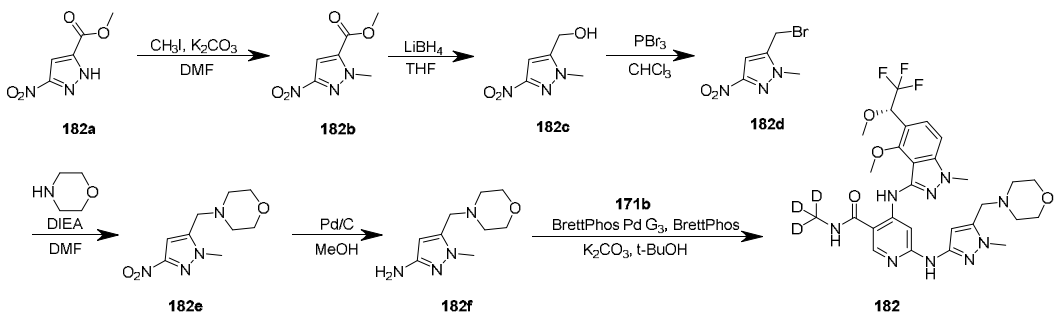
Etapa 1. Metilo 4-cloro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)nicotinato (181a)

Una mezcla de **A1** (50 mg, 0,24 mmol), 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-amina (33 mg, 0,23mmol), dppf (27 mg, 0,048 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,024 mmol), Cs_2CO_3 (158 mg, 0,49 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto **181a** (50 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 311,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H).

Etapa 2. Metilo (S)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)amino)nicotinato (181)

Una mezcla de 181a (45 mg, 0,145 mmol), 45f-A (30 mg, 0,104 mmol), K3PO4 (44 mg, 0,207 mmol), dppf (12 mg, 0,021 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 25:1) para proporcionar el compuesto **181** (2,4 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 1,52 min, m/z $(M+H)^+$ = 564,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,30 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,25-5,07 (m, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

Ejemplo 182



Etapa 1. Metilo 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato (182b)

A una solución de **182a** (2 g, 11,69 mmol) y K_2CO_3 (1,94 g, 14,03 mmol) en DMF (20 mL) se agregó CH_3I (1,82 g, 12,86 mmol, 0,80 mL) lentamente a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:4) para proporcionar **182b** (2,06 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,71 min, m/z $(M+H)^+$ = 186,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2. (1-Metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (182c)

A una solución de **182b** (2,06 g, 11,13 mmol) en THF (40 mL) se agregó $LiBH_4$ (11,13 mL, 22,25 mmol, 2 M en THF) en atmósfera de N_2 a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2CO_3 saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **182c** (1,21 g, 69% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,53 min, m/z $(M+H)^+$ = 158,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,94 (s, 1H), 5,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 3. 5-(Bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (182d)

A una solución de **182c** (500 mg, 3,18 mmol) en $CHCl_3$ (20 mL) se agregó PBr_3 (861 mg, 3,18 mmol, 0,30 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 1:3) para proporcionar **182d** (696 mg, 3,16 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,73 min, m/z $(M+H)^+$ = 220,0.

Etapa 4. 4-((1-Metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)morfolina (182e)

A una solución de **182d** (300 mg, 1,36 mmol) y morfolina (143 mg, 1,64 mmol, 0,14 mL) en DMF (20 mL) se agregó DIEA (441 mg, 3,41 mmol, 0,59 mL), la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **182e** (272 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,33 min, m/z $(M+H)^+$ = 227,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,98 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 6H), 2,39 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

Etapa 5. 1-Metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-amina (182f)

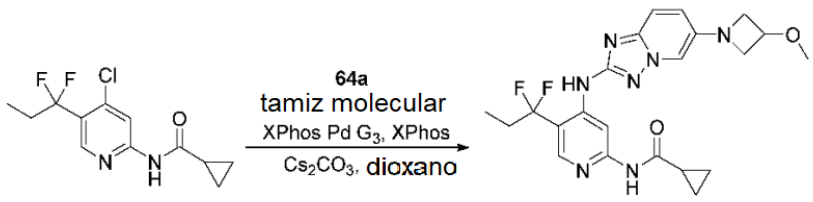
A una solución de **182e** (30 mg, 0,13 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó Pd/C (3 mg, 10% sobre carbono) en atmósfera de H_2, la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **182f** (35 mg, bruto) como un sólido blanco, que se utilizó

para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,21 min, m/z $(M+H)^+$ = 197,0.

Etapa 6. (S)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)-6-((1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)amino)nicotinamida (182)

A una solución de **182f** (13 mg, 0,065 mmol) y **171b** (20 mg, 0,043 mmol) en *t*-BuOH (2 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (6 mg, 0,0065 mmol), BrettPhos (6 mg, 0,011 mmol) y K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (DCM:MeOH = 92:8) para proporcionar **182** (19 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,71 min, m/z $(M+H)^+$ = 621,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,74-8,12 (m, 3H), 7,53-7,35 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,30 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,40 (s, 4H).

Ejemplo 183

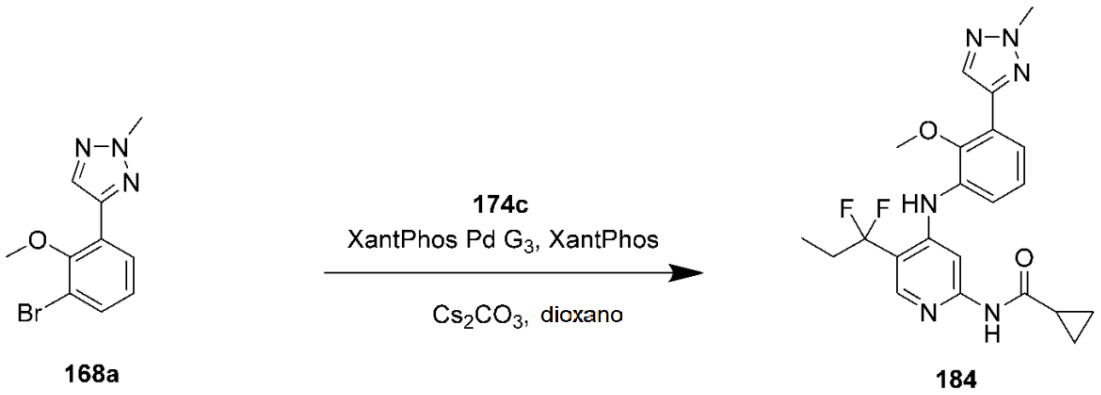


129c 183

Etapa 1. N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (183)

A una solución de **129c** (40 mg, 0,15 mmol) y **64a** (32 mg, 0,15 mmol) en dioxano (3 mL) se agregó XPhos Pd G3 (12 mg, 0,015 mmol), XPhos (14 mg, 0,029 mmol), Cs_2CO_3 (95 mg, 0,29 mmol) y tamiz molecular en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **183** (23 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,80 min, m/z $(M+H)^+$ = 458,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,86 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,84-0,76 (m, 4H).

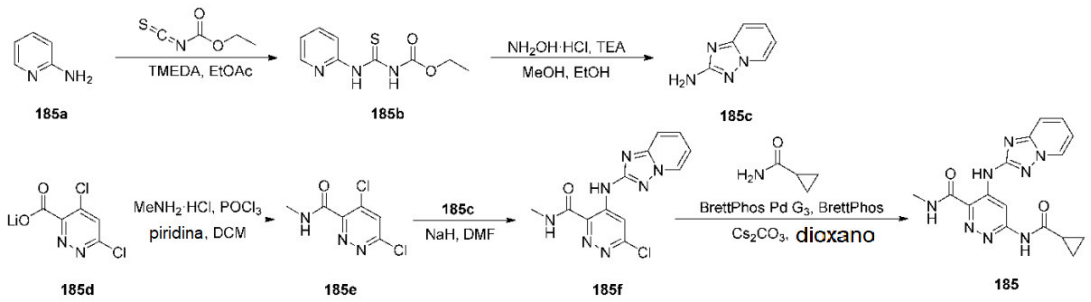
Ejemplo 184



Etapa 1. N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (184)

A una solución de **168a** (42 mg, 0,16 mmol) y **174c** (4 mL) se agregó XantPhos Pd G3 (30 mg, 0,031 mmol), XantPhos (36 mg, 0,063 mmol), Cs_2CO_3 (103 mg, 0,31 mmol) y tamiz molecular en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método D) para proporcionar **184** (7 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,83 min, m/z $(M+H)^+$ = 443,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,47-2,29 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,77-0,66 (m, 4H).

Ejemplo 185



Etapa 1. Etilo N-[(2-piridinilamino)tioxometil]carbamato (185b)

A una solución de **185a** (500 mg, 5,31 mmol) y TMEDA (62 mg, 0,53 mmol, 0,08 mL) en EtOAc (8 mL) se agregó isotiocianatoformiato de etilo (766 mg, 5,84 mmol, 0,69 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:4) para proporcionar **185b** (1,12 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,78 min, m/z $(M+H)^+$ = 226,0.

Etapa 2. [1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (185c)

A una solución de **185b** (500 mg, 2,22 mmol) y TEA (449 mg, 4,44 mmol, 0,62 mL) en MeOH (5 mL)

y EtOH (5 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (463 mg, 6,66 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc) para proporcionar **185c** (221 mg, 1,65 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,35 min, m/z $(M+H)^+$ = 135,0. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,43 (s, 2H).

Etapa 3. 4,6-Dicloro-N-metilpiridazina-3-carboxamida (185e)

A una solución de **185d** (1 g, 5,03 mmol) y clorhidrato de metilamina (441 mg, 6,54 mmol) en DCM (10 mL) se agregó piridina (1,99 g, 25,14 mmol, 2,02 mL) a 0 °C, luego a la mezcla de reacción se agregó $POCl_3$ (3,85 g, 25,14 mmol, 2,34 mL) y se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (EtOAc:PE = 1:1) para proporcionar **185e** (718 mg, 69% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,40 min, m/z $(M+H)^+$ = 206,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

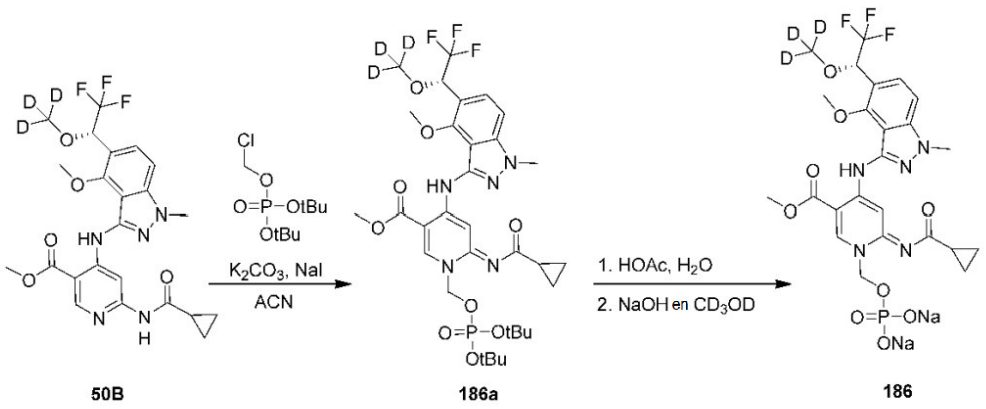
Etapa 4. 4-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-6-cloro-N-metilpiridazina-3-carboxamida (185f)

A una solución de **185e** (150 mg, 0,73 mmol) y **185c** (98 mg, 0,73 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (87 mg, 2,18 mmol, 60% en aceite mineral) , la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (50 mL), se formó un precipitado blanquecino. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar **185f** (450 mg, bruto) como un sólido blancuzco. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,80 min, m/z $(M+H)^+$ = 304,0.

Etapa 5. 4-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-metilpiridazina-3-carboxamida (185)

A una solución de **185f** (400 mg, 1,32 mmol) y ciclopropanocarboxamida (224 mg, 2,63 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó BrettPhos Pd G3 (239 mg, 0,26 mmol), BrettPhos (283 mg, 0,53 mmol) y Cs_2CO_3 (1,29 g, 3,95 mmol) en atmósfera de N_2 , la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC *preparativa* (MeOH:DCM = 5:95) para proporcionar **185** (9 mg, 2% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,70 min, m/z $(M+H)^+$ = 353,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,37-9,30 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,21-2,08 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 4H).

Ejemplo 186



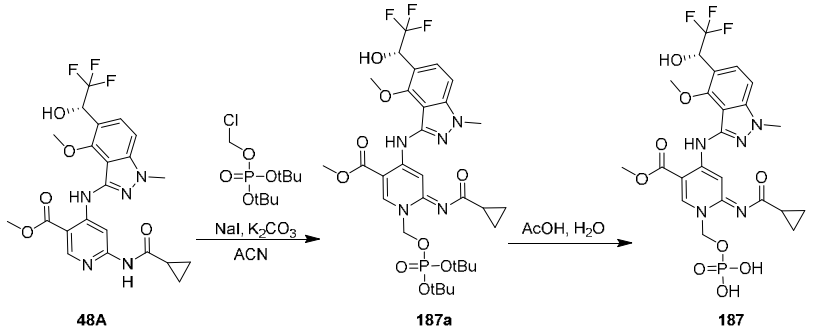
Etapa 1. Metilo (S,E)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-1-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (186a)

Una mezcla de **50B** (150 mg, 0,293 mmol), K_2CO_3 (121,8 mg, 0,881 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó NaI (132,1 mg, 0,881 mmol) seguido de *di-terc-butil* (clorometil) fosfato (228 mg, 0,881 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y MeOH (5 mL y 5 mL), luego se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto bruto **186a** (215 mg) como un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,39 min, m/z $(M+H)^+$ = 733,4.

Etapa 2. Sodium (S,E)-(2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)-5-(metoxicarbonil)piridin-1(2H)-il)metilo fosfato (186)

Una mezcla de **186a** (110 mg, 0,150 mmol) en AcOH (1 mL) y H_2O (0,5 mL) se agitó a 45 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y el sólido marrón formado se recogió por filtración. El sólido se sonicó en DCM (5 mL) durante 0,5 h y se filtró para proporcionar el ácido fosfórico (60 mg, 64% de rendimiento). El sólido (10 mg, 0,016 mmol) se suspendió en 0,2 mL de CD_3OD, y se agregó solución de NaOH (2,0 mg, 0,05 mmol, en 0,3 mL de CD_3OD) a la mezcla hasta que el sólido se disolvió para proporcionar **186** (91% de pureza en CD_3OD). LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,11 min, m/z $(M-2Na+H)^+$ = 621,0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,21-5,19 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,78-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 187



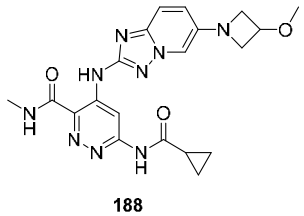
Etapa 1. Metilo (S,E)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-1-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (187a)

Una mezcla de **48A** (100 mg, 0,203 mmol) y K_2CO_3 (84,0 mg, 0,608 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó NaI (91,1 mg, 0,608 mmol) seguido de *di-terc-butil* (clorometil) fosfato (157,3 mg, 0,608 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y MeOH (5 mL y 5 mL), luego se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto bruto **187a** (145 mg) como un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,02 min, m/z $(M+H)^+$ = 716,3.

Etapa 2. Metilo (S,E)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-1-((fosfonooxi)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (187)

Una mezcla de **187a** (145 mg, 0,203 mmol) en AcOH (2 mL) y H_2O (1 mL) se agitó durante 2 h a 45 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se concentró. Se diluyó el residuo con 5 mL de agua y se liofilizó. El producto bruto obtenido se sonicó en DCM (5 mL) durante 0,5 h y se filtró para proporcionar **187** (28 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 0,73 min, m/z $(M+H)^+$ = 604,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H).

Ejemplo 188



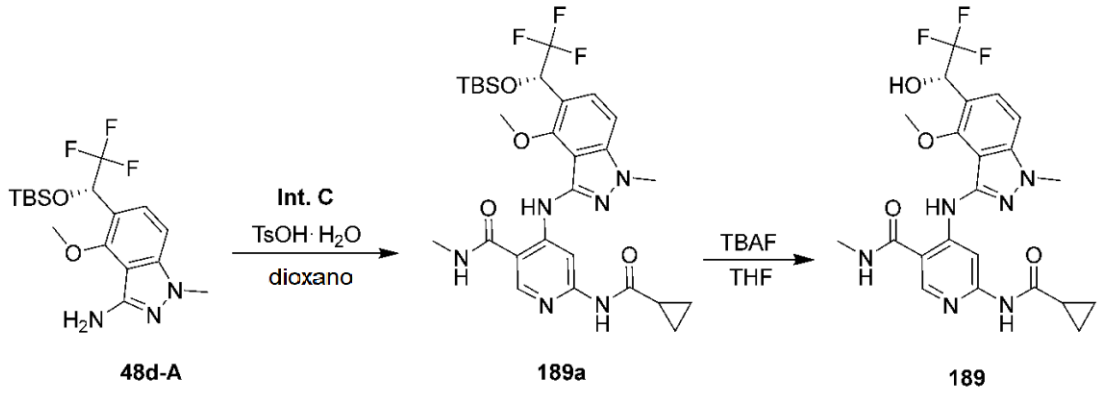
188

Síntesis de 6-(ciclopropanocarboxamido) -4- ((6-(3-metoxiazetidin-1-il) -[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-il)amino)-N-metilpiridazina-3-carboxamida (188)

La síntesis se refiere a la patente (WO2021170046A1, página 28-30). LC-MS (ESI, Método 4), tR = 2,96 min, m/z $(M+H)^+$ = 438,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 9,34 (s,

1H), 9,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,14 (s, 1H), 0,90-0,87 (m, 4H).

Ejemplo 189



48d-A **189a** **189**

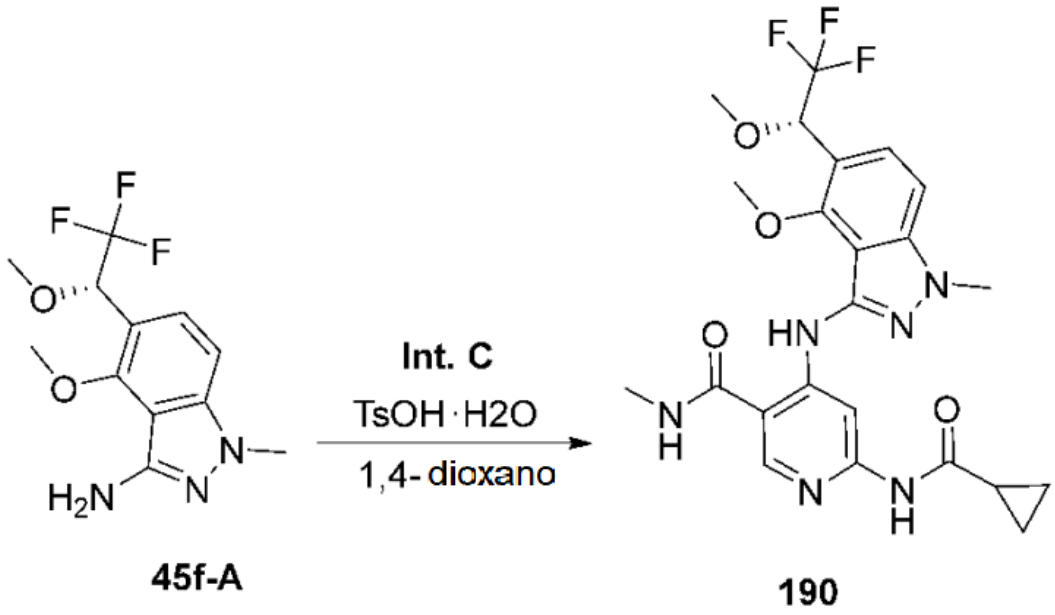
Etapa 1. (S)-4-((5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-metilnicotinamida (189a)

Una mezcla de **48d-A** (100 mg, 0,257 mmol), **Int. C** (78,2 mg, 0,308 mmol) y TsOH·H_2O (4,98 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla, se basificó con $NH_3·H_2O$ (0,3 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **189a** (150 mg, 96% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,60 min, m/z $(M+H)^+$ = 607,3.

Etapa 2. (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-metilnicotinamida (189)

A una solución de **189a** (150 mg, 0,247 mmol) en THF (1,0 mL) se agregó TBAF (0,5 mL, 1 M en THF) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **189** (102 mg, 84% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 493,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 0,85-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 190

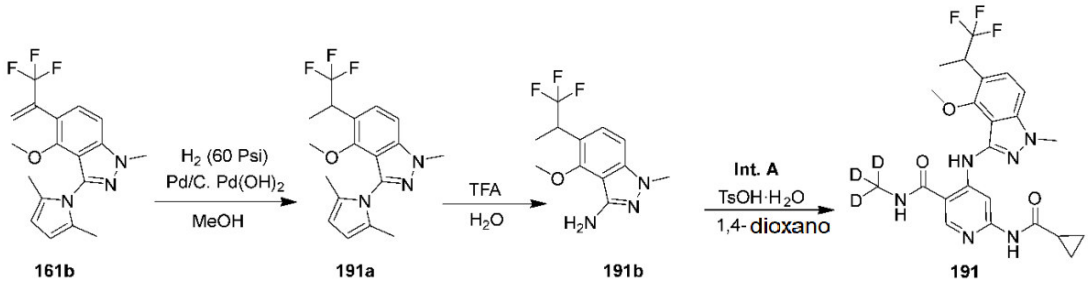


45f-A **190**

Etapa 1. (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-metilnicotinamida (190)

Una mezcla de **45f-A** (30 mg, 0,104 mmol), **Int. C** (31,6 mg, 0,124 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (2,0 mg, 0,01 mol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla, se basificó con $NH_3 \cdot H_2O$ (0,3 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **190** (22 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,20 min, m/z $(M+H)^+$ = 507,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 0,82-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 191



161b **191a** **191b** **191**

Etapa 1. 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol (191a)

Una mezcla de **161b** (130 mg, 0,372 mmol), $Pd(OH)_2$ (13 mg, 10% W) y Pd/C (13 mg, 10% en carbono) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de H_2 (60 Psi). Se filtró la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar **191a** (120 mg, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS

(ESI, Método 3): t_R = 1,75 min, m/z $(M+H)^+$ = 351,8. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

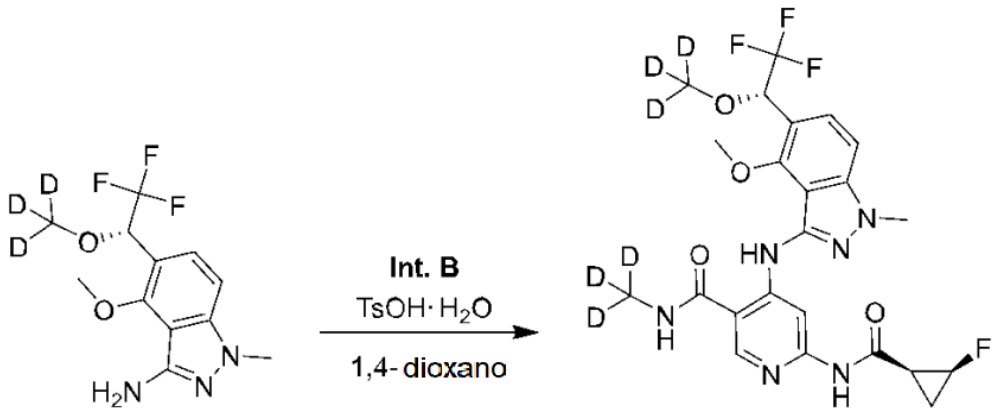
Etapa 2. 4-Metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-amina (191b)

Una mezcla de **191a** (130 mg, 369,99 µmol) en TFA (0,5 mL) y H_2O (1,5 mL) se agitó 4 h a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se *lavó* con sat. $NaHCO_3$ (3 mL*2). La capa orgánica separada se concentró y se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **191b** (20 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,22 min, m/z $(M+H)^+$ = 274,2.

Etapa 3. 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (191)

Una mezcla de **191b** (20 mg, 0,0732 mmol), **Int. A** (28,2 mg, 0,110 mmol) y $TsOH·H_2O$ (3 mg, 0,0158 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfrió, se le agregaron 0,1 mL de $NH_3·H_2O$. Luego, la mezcla se purificó mediante columna de cromatografía de fase inversa (agua:MeCN = 95:5 a 5:95, HCOOH al 0,1% estaba contenido en agua) para proporcionar **191** (18 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,22 min, m/z $(M+H)^+$ = 494,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86-0,76 (m, 4H).

Ejemplo 192



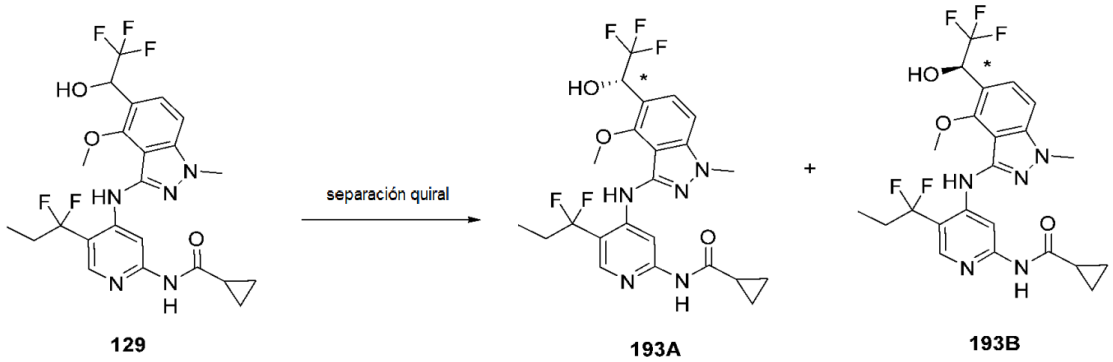
50d-A **192**

Etapa 1. 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (192)

Una mezcla de **50d-A** (35,1 mg, 0,12 mmol), Int. B (30 mg, 0,109 mmol) y TsOH·H2O (2,1 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfrió y se concentró, se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar **192** (39 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método

3): t_R = 1,19 min, m/z $(M+H)^+$ = 531,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,26-5,31 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 66,5, 5,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H).

Ejemplo 193



129 **193A** **193B**

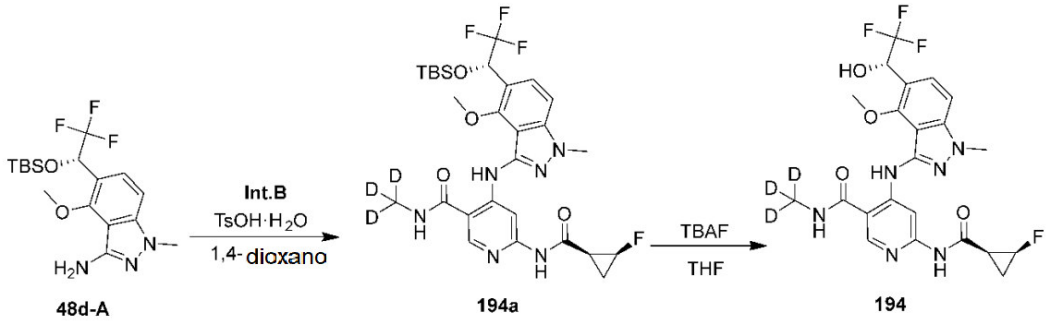
Etapa 1. (S*)-N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (193A) y (R*)-N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (193B)

El compuesto **129** (90 mg, 0,175 mmol) se separó mediante *preparación* quiral -HPLC (Método I, Hex:IPA = 70:30) para proporcionar el compuesto **193A** (30,3 mg, 34% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y **193B** (22,8 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

193A: LC-MS (Método 4) t_R = 2,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,55 (s,1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,48-5,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,81-0,68 (m, 4H). HPLC quiral (Método 6, Hex:IPA = 70:30) t_R = 5,80 min.

193B: LC-MS (Método 4) t_R = 2,68 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,50-5,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,81-0,67 (m, 4H). HPLC quiral (Método 6, Hex:IPA = 70:30) t_R = 7,80 min.

Ejemplo 194



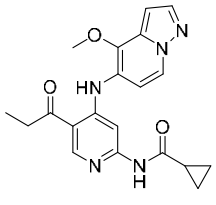
Etapa 1. 4-((5-((S)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-N-(metil-d3)nicotinamida (194a)

Una mezcla de **Int. B** (50 mg, 0,182 mmol), **48d-A** (92,2 mg, 0,236 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (3,5. mg, 0,018 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfrió, se le agregaron 0,3 mL de $NH_3 \cdot H_2O$. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 mL*2) y se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar **194a** en bruto (100 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,48 min, m/z $(M+H)^+$ = 628,5.

Etapa 2. 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida (194)

A una solución de **194a** (100 mg, 0,159 mmol) en THF (1 mL) se agregó TBAF (0,5 mL) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar **194** (75 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 514,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 66,4, 5,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,16-1,13 (m, 1H).

Ejemplo 195



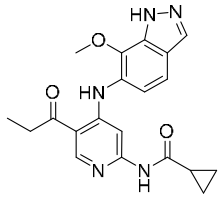
195

N-[4-[(4-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-il)amino]-5-propanoil-2-piridil]ciclopropanocarboxamida (195)

La síntesis del compuesto **195** se refiere a la patente (CN115466257A, página 24-26). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,72 min, m/z $(M+H)^+$ = 380,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 11,02 (brs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,2

Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 196

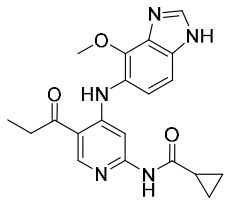


196

N-(4-((7-Metoxi-1H-indazol-6-il)amino)-5-propionilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (196)

La síntesis del compuesto **196** se refiere a la patente (CN115466257A, página 36-37). LC-MS (Método 2): t_R = 1,10 min, m/z $(M+H)^+$= 380,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,39 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,76-0,72 (m, 4H).

Ejemplo 197

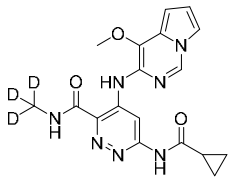


197

N-[4-[(4-Metoxi-1H-benzimidazol-5-il)amino]-5-propanoil-2-piridil] ciclopropanocarboxamida (197)

La síntesis del compuesto **197** se refiere a la patente (CN115466257A, página 33-34). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,52 min, m/z $(M+H)^+$ = 380,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 10,98 (s, 1H), 9,82 (brs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 2H).

Ejemplo 198

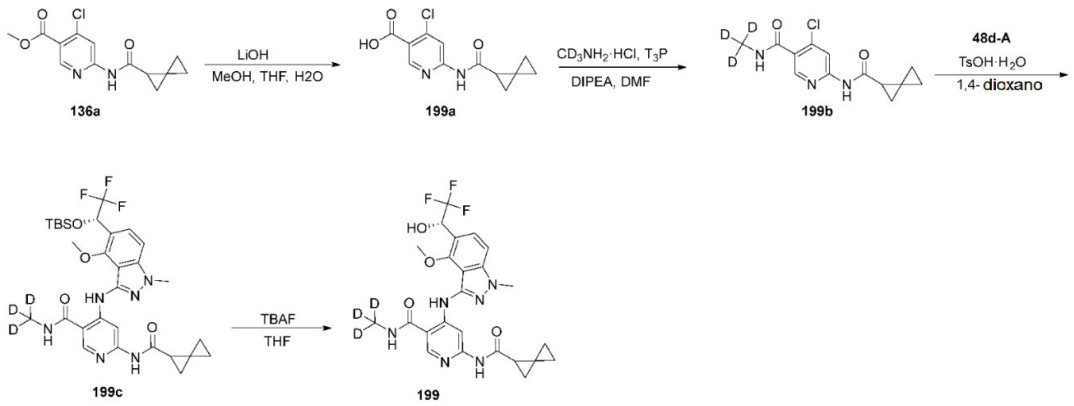


198

6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxipirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (198)

La síntesis del compuesto **198** se refiere a la patente (CN116262739A, página 35-36). LC-MS (ESI, Método 4) t_R = 0,76 min, m/z $(M+H)^+$ = 385,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 3,6, 2,8 Hz, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H).

Ejemplo 199



Etapa 1. Ácido **4-cloro-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotínico (199a)**

Una mezcla de **136a** (45 mg, 0,160 mmol), $LiOH·H_2O$ (33,6 mg, 0,801 mmol) en THF (1 mL), MeOH (1 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se concentró y la capa acuosa se ajustó mediante HCl 1 M a pH = 3. El sólido formado se recogió por filtración y se secó para proporcionar **199a** (35 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,11 min, m/z $(M+H)^+$ = 267,2.

Etapa 2. 4-cloro-*N*-(metil-d_3)-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida (199b)

Una mezcla de **199a** (35 mg, 0,131 mol), clorhidrato de metil-d_3-amina (27,8 mg, 0,394 mmol), T_3P (334 mg, 0,525 mmol, 50% en peso en EtOAc), DIPEA (67,9 mg, 0,525 mmol) en DMF (0,5 mL) se agitó durante 36 h a 50 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **199b** (10 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,05 min, m/z $(M+H)^+$ = 282,8.

Etapa 3. 4-((5-((*S*)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d_3)-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida (199c)

Una mezcla de **199b** (10 mg, 0,035 mmol), **48d-A** (20,7 mg, 0,053 mmol) y $TsOH·H_2O$ (3,4 mg, 0,018 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agitó a 110 °C durante 20 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con $NH_3·H_2O$ (0,3 mL) y se concentró para proporcionar **199c** (22,4 mg, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI, Método 3): t_R = 1,55 min, m/z $(M+H)^+$ = 636,5.

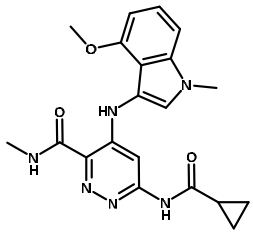
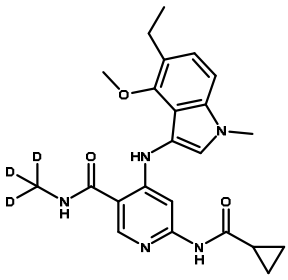
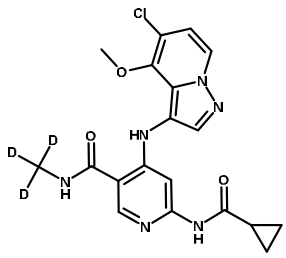
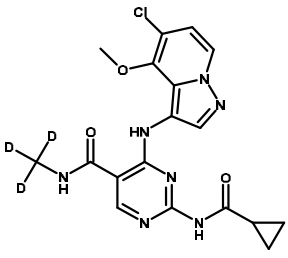
Etapa 4. 4-((4-Metoxi-1-metil-5-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il)amino)-N-(metil-d_3)-6-(espiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida (199)

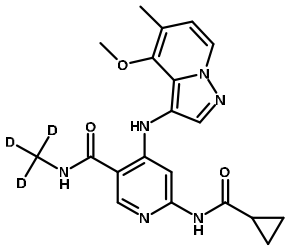
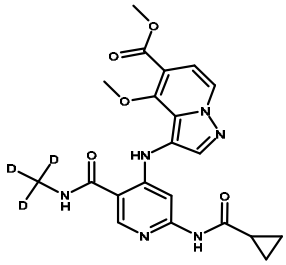
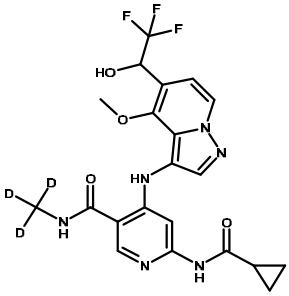
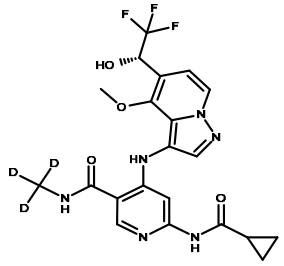
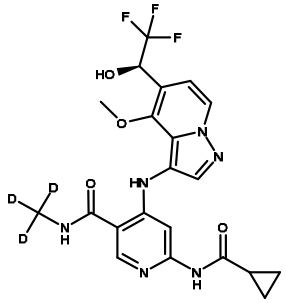
A una solución de **199c** (20 mg, 0,031 mmol) en THF (0,5 mL) se agregó TBAF (0,2 mL, 1M en THF) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL*2). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC *preparativa* (Método A) para proporcionar **199** (1,0 mg,

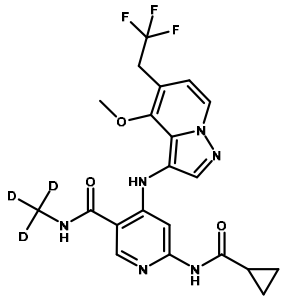
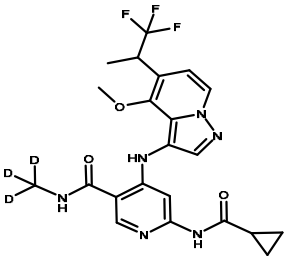
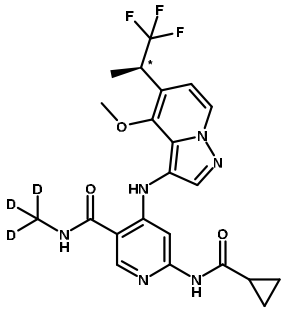
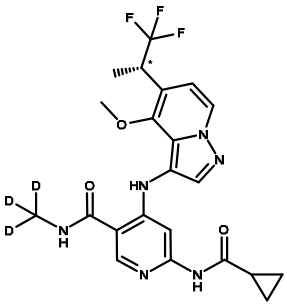
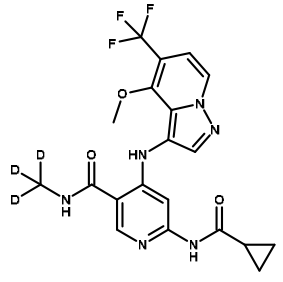
6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ESI, Método 2): t_R = 1,15 min, m/z $(M+H)^+$ = 522,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 2H), 0,97-0,91 (m, 4H).

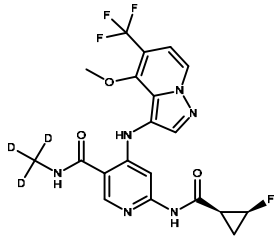
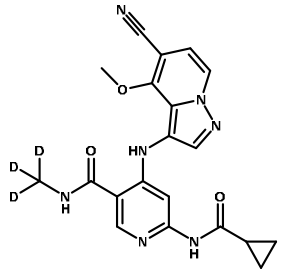
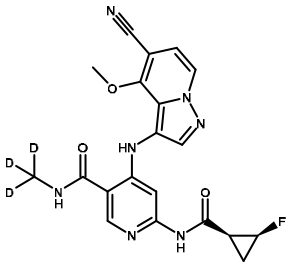
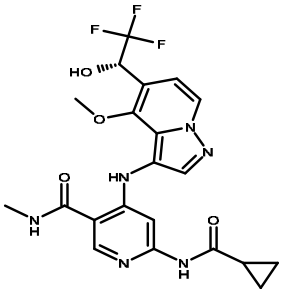
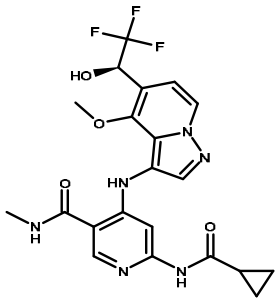
Un Resumen de los compuestos representativos se muestra en **la Tabla 1**.

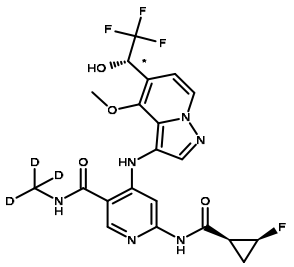
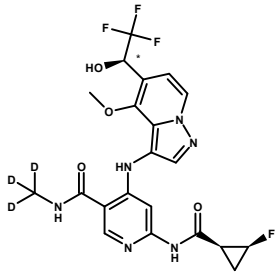
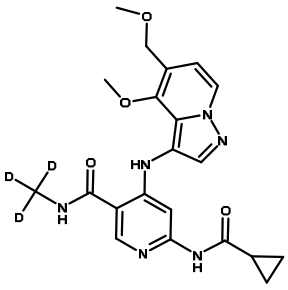
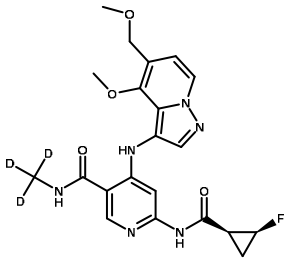
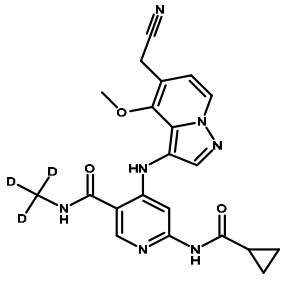
Tabla 1. Ejemplos de compuestos

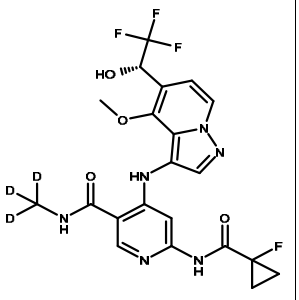
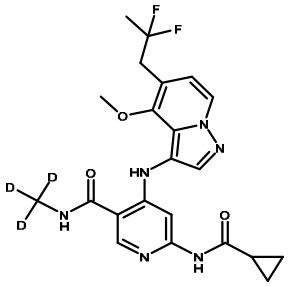
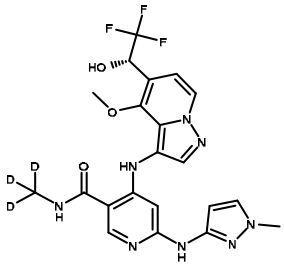
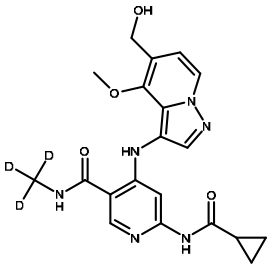
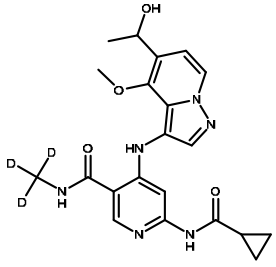
Ejemplo	Estructura	Nombre	Peso Mol
1		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1H-indol-3-ilo)amino)-N-metilpiridazina-3-carboxamida	394,43
2		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-etil-4-metoxi-1-metil-1H-indol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	424,51
3		4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)nicotinamida	417,86
4		4-((5-cloro-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)pirimidina-5-carboxamida	418,85

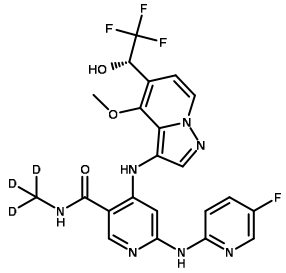
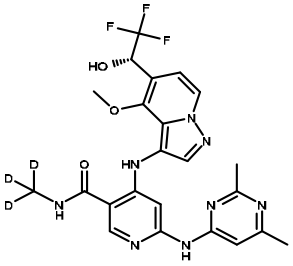
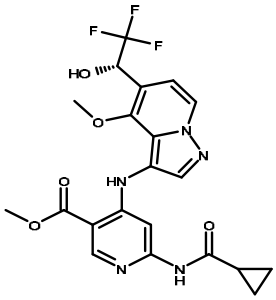
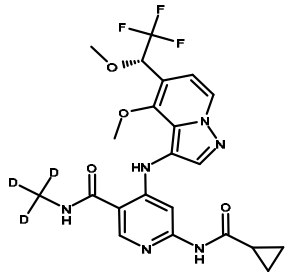
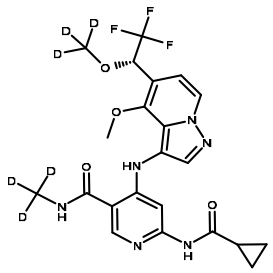
5		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	397,44
6		Metilo 3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-((metil-d3)carbamoilo)piridin-4-ilo)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-5-carboxilato	441,45
7		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	481,44
7A		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	481,44
7B		(R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	481,44

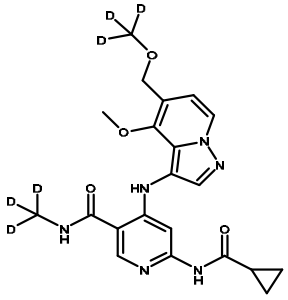
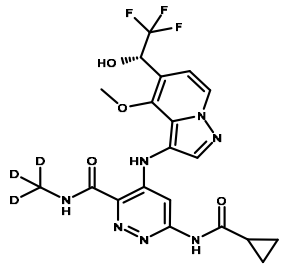
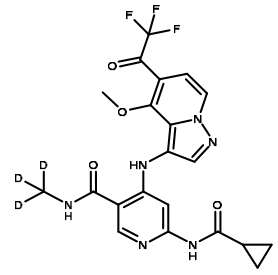
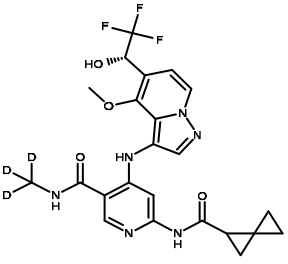
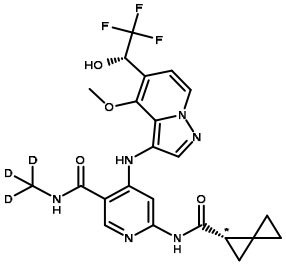
8		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	465,44
9		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	479,47
9A		(R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	479,47
9B		(S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	479,47
10		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	451,42

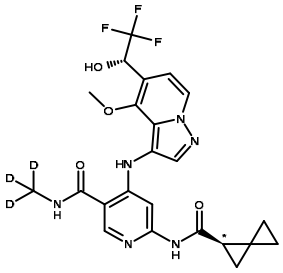
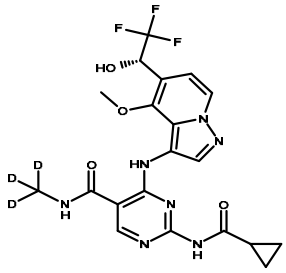
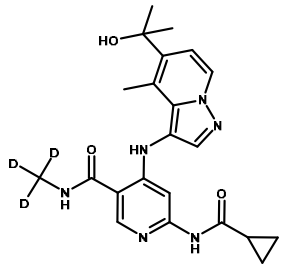
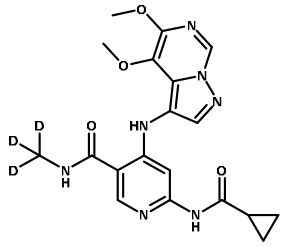
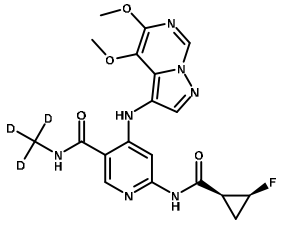
11		6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(trifluorometilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	469,41
12		4-((5-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)nicotinamida	408,43
13		4-((5-ciano-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-N-(metil-d3)nicotinamida	426,42
14A		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)amino)-N-metilnicotinamida	478,42
14B		(R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)amino)-N-metilnicotinamida	478,42

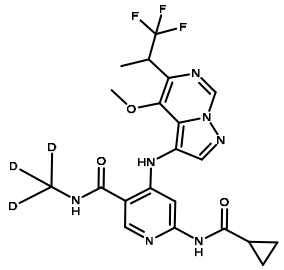
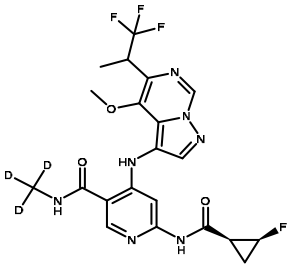
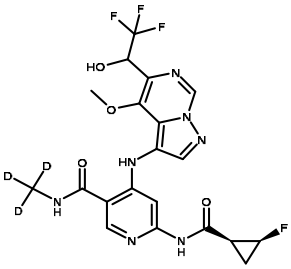
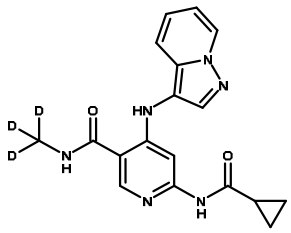
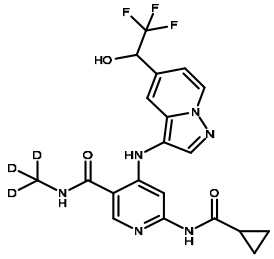
15A		6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-((S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	499,43
15B		6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-((R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	499,43
16		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(metoximetilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	427,47
17		6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(metoximetilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	445,46
18		4-((5-(cianometilo)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)nicotinamida	422,45

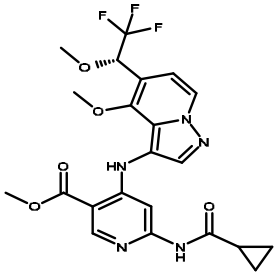
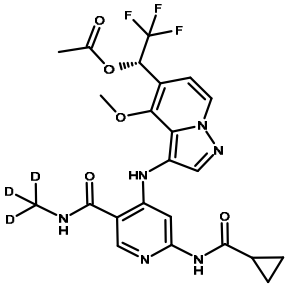
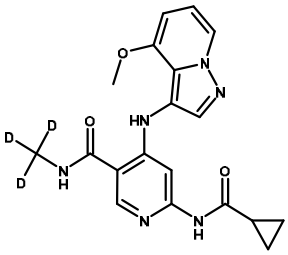
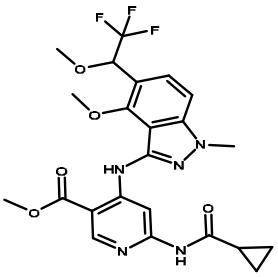
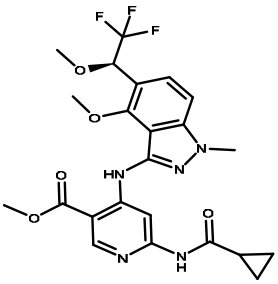
19		(S)-6-(1-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	499,43
20		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoropropil)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	461,48
21		(S)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-ilo)amino)nicotinamida	493,46
22		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(hidroximetilo)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	413,44
23		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-hidroxietilo)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	427,47

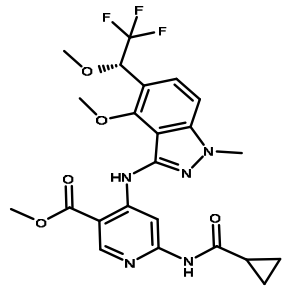
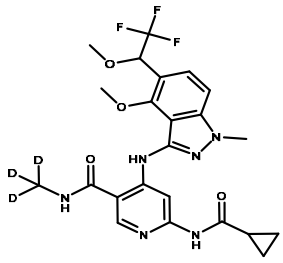
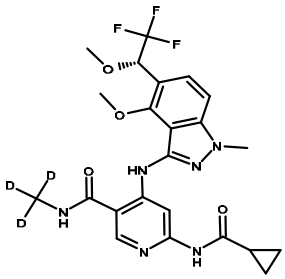
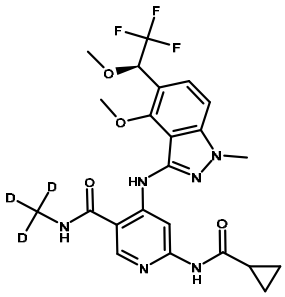
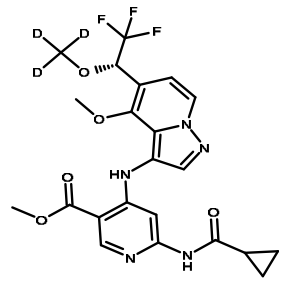
24		(S)-6-((5-fluoropiridin-2-ilo)amino)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	508,44
25		(S)-6-((2,6-Dimetilpirimidin-4-ilo)amino)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	519,49
26		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	479,41
27		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	495,47
28		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	498,49

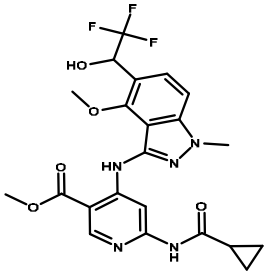
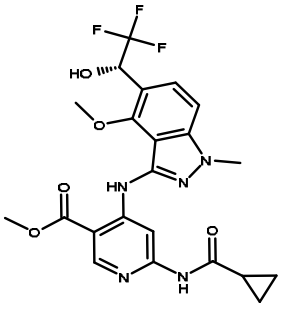
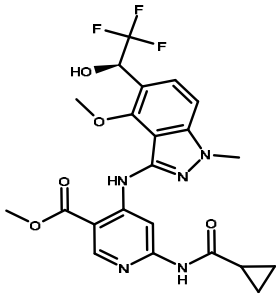
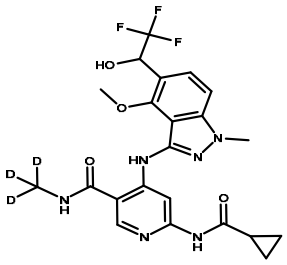
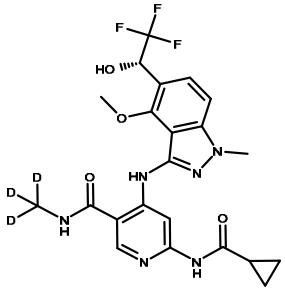
29		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-((metoxi-d3)metilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	430,49
30		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida	482,43
31		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroacetilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	479,43
32		4-((4-Metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-(spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida	507,48
32A		4-((4-Metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((S*)-spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida	507,48

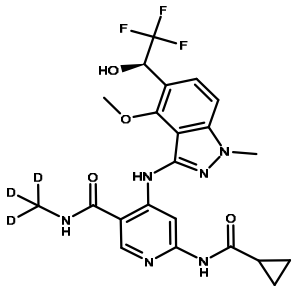
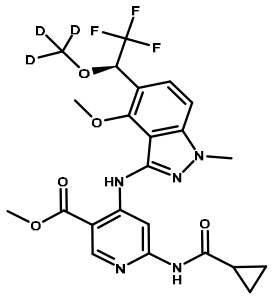
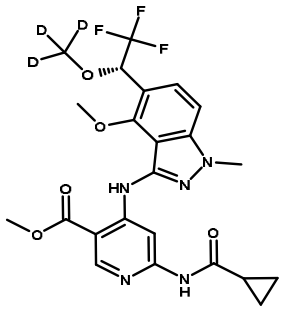
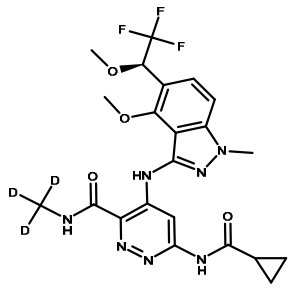
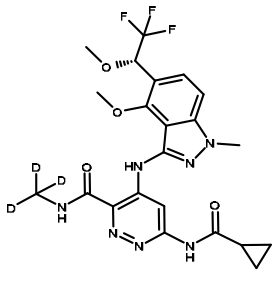
32B		4-((4-Metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((R*)-spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida	507,48
33		(S)-2-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)pirimidina-5-carboxamida	482,43
34		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2-hidroxipropan-2-ilo)-4-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	425,50
35		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4,5-dimetoxipirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	414,43
36		4-((4,5-Dimetoxipirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo)amino)-6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-N-(metil-d3)nicotinamida	432,42

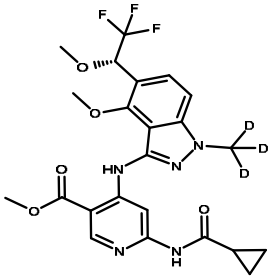
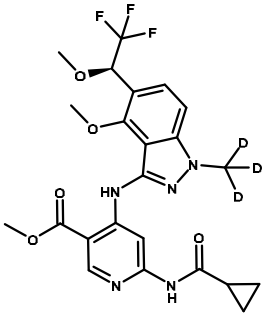
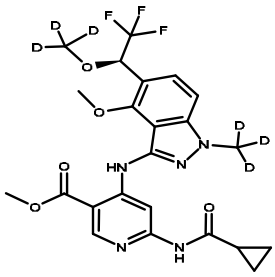
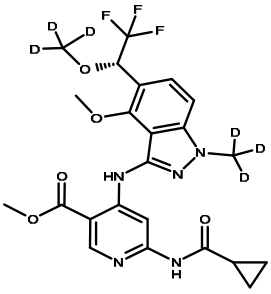
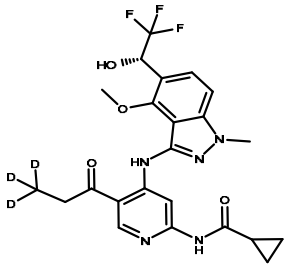
37		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	480,46
38		6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	498,45
39		6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	500,42
40		6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamino)nicotinamida	353,39
41		6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)-4-((5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinamida	451,42

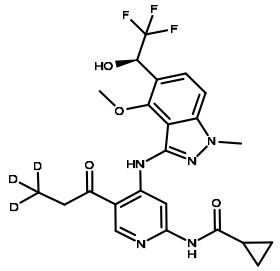
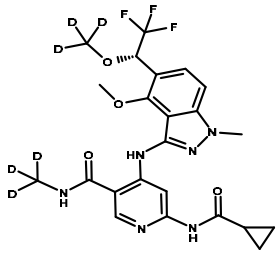
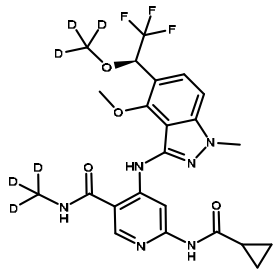
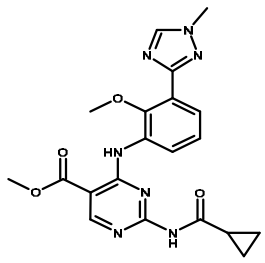
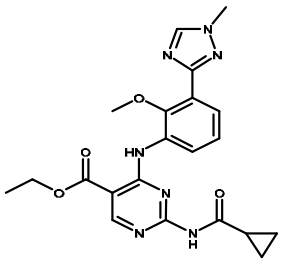
42		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	493,43
43		(S)-1-(3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-((metil-d3)carbamoilo)piridin-4-ilo)amino)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)-2,2,2-trifluoroetil acetato	523,48
44		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	383,42
45		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	507,46
45A		Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	507,46

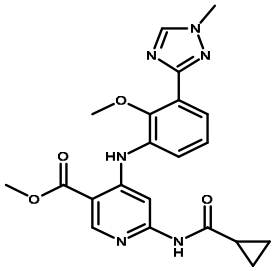
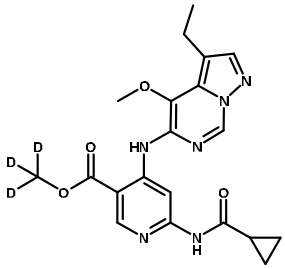
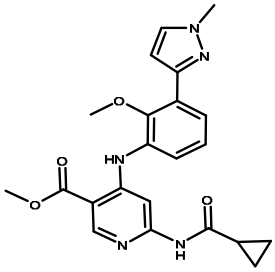
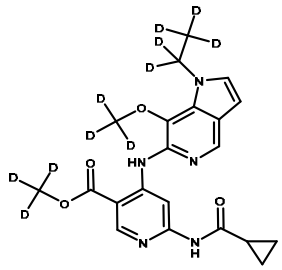
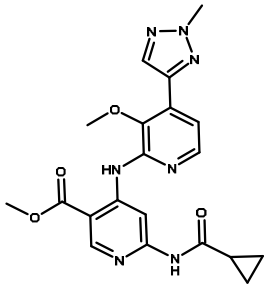
45B		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	507,46
46		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	509,50
46A		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	509,50
46B		(R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	509,50
47		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	496,45

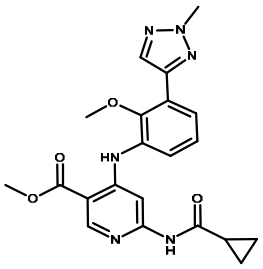
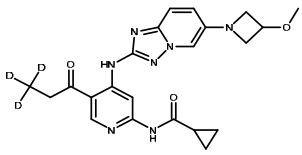
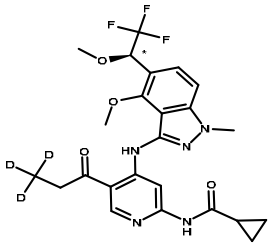
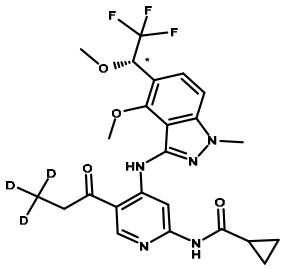
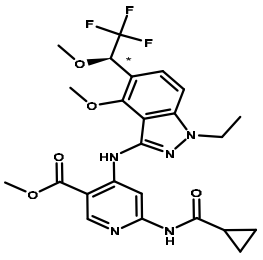
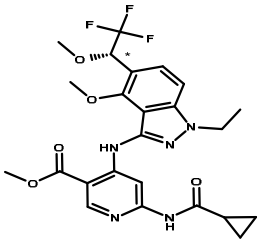
48		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	493,43
48A		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	493,43
48B		Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	493,43
49		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	495,47
49A		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	495,47

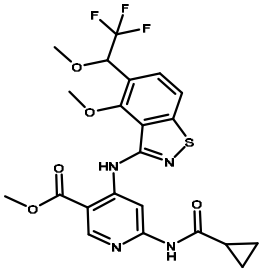
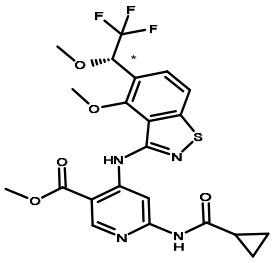
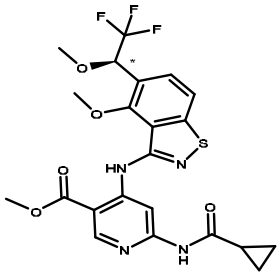
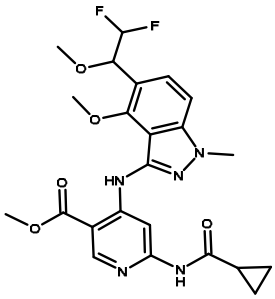
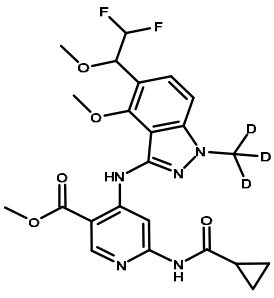
49B		(R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	495,47
50A		Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,48
50B		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,48
51A		(R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida	510,48
51B		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida	510,48

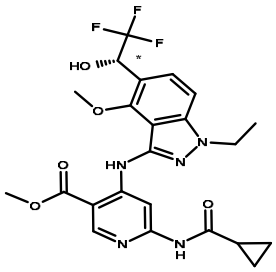
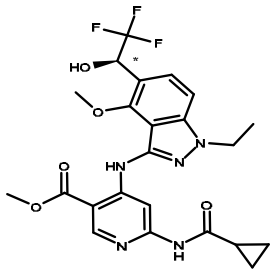
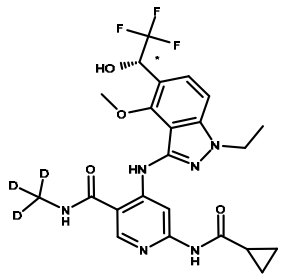
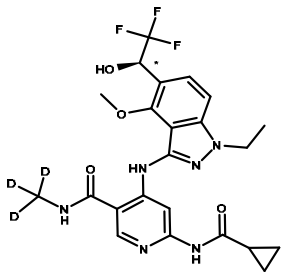
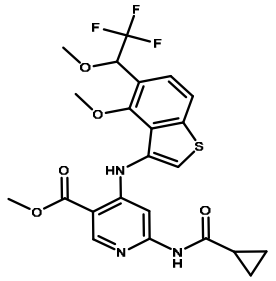
52A		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,48
52B		Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,48
53A		Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	513,50
53B		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	513,50
54A		(S)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	494,48

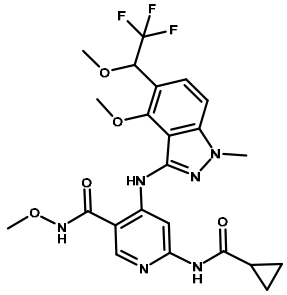
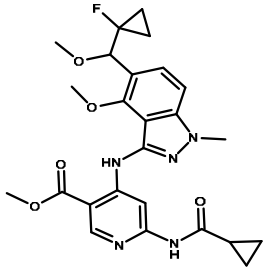
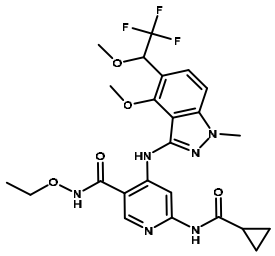
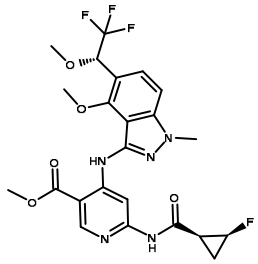
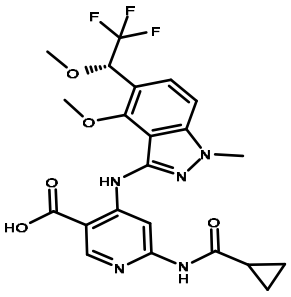
54B		(R)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	494,48
55A		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	512,51
55B		(R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	512,51
56		Metilo 2-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)pirimidina-5-carboxilato	423,42
57		Etilo 2-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)pirimidina-5-carboxilato	437,45

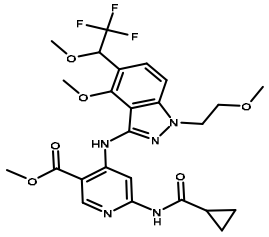
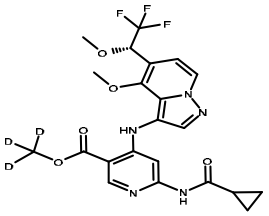
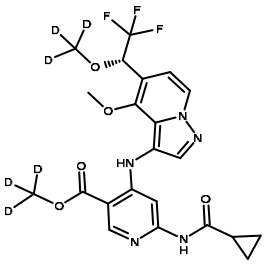
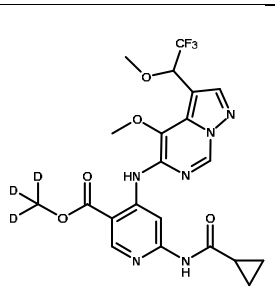
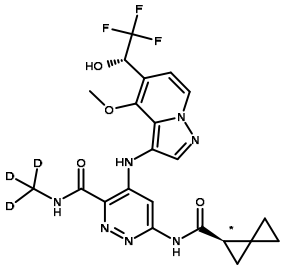
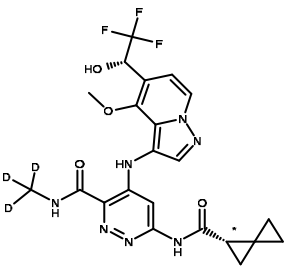
58		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)nicotinato	422,44
59		Metil-d3 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-etil-4-metoxipirazolo[1,5-c]pirimidin-5-ilo)amino)nicotinato	413,44
60		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil)amino)nicotinato	421,45
61		Metil-d3 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-(etil-d5)-7-(metoxi-d3)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo) amino) nicotinato	420,51
62		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)nicotinato	423,42

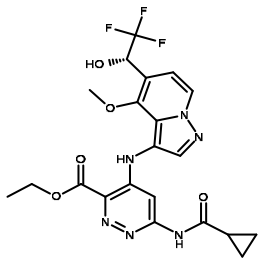
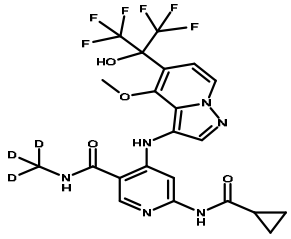
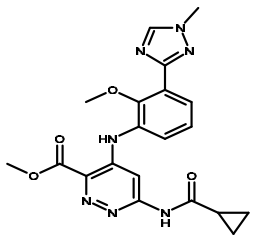
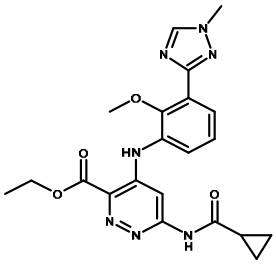
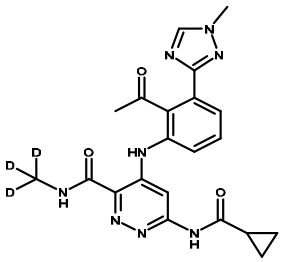
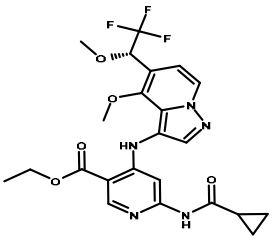
63		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)fenilo)amino)nicotinato	422,44
64		*N*-[4-[[6-(3-metoxiazetidin-1-ilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilo]amino]-5-(3,3,3-tridauteriopropanoilo)-2-piridilo]ciclopropanocarboxamida	438,50
65A		(R*)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	508,51
65B		(S*)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	508,51
66A		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	521,49
66B		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	521,49

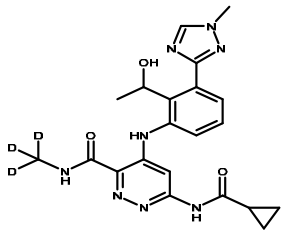
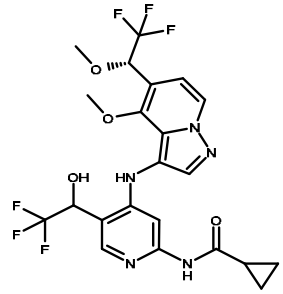
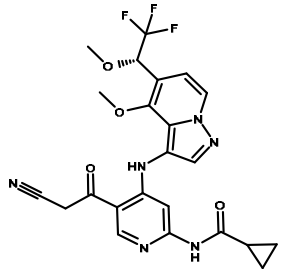
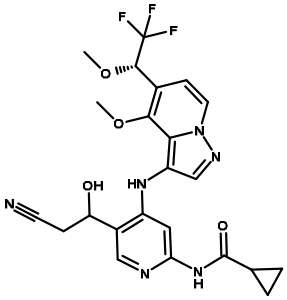
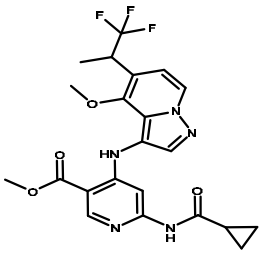
67		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)benzo[d]isotiazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,49
67A		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)benzo[d]isotiazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,49
67B		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)benzo[d]isotiazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,49
68		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxietilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	489,47
69		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxietilo)-4-metoxi-1-(metil-d3)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	492,49

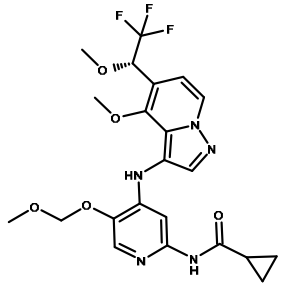
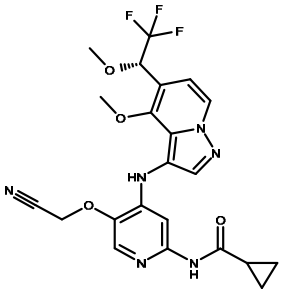
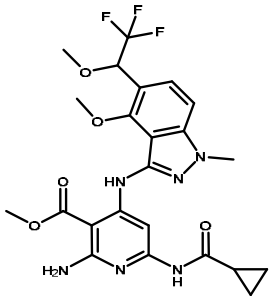
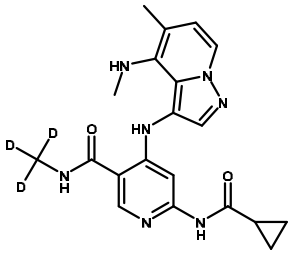
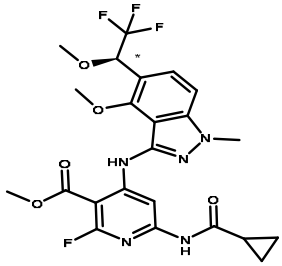
70A		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	507,46
70B		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	507,46
71A		(S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	509,5
71B		(R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-etil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	509,5
72		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)benzo[b]tiofen-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	509,5

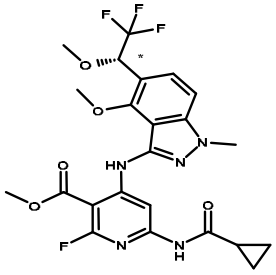
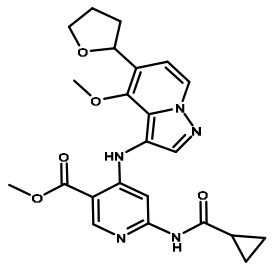
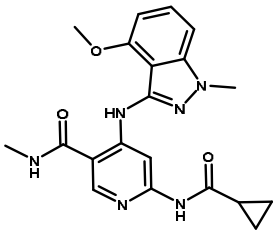
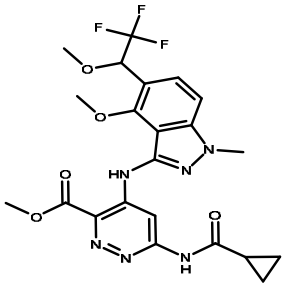
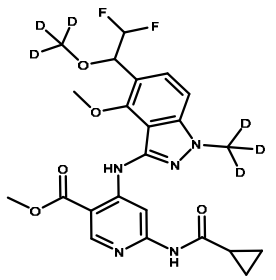
73		6-(ciclopropanocarboxamido)-N-metoxi-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinamida	522,48
74		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-((1-fluorociclopropil) (metoxi)metilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	497,52
75		6-(ciclopropanocarboxamido)-N-etoxi-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinamida	536,5
76		Metilo 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	525,45
77		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinic acid	493,43

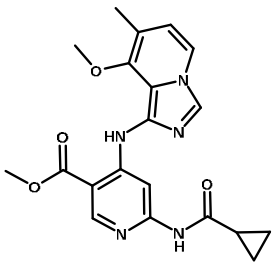
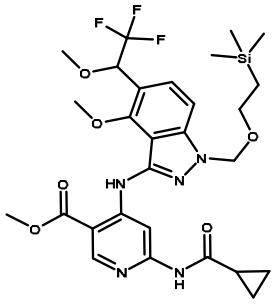
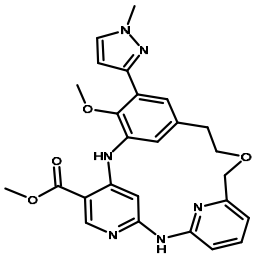
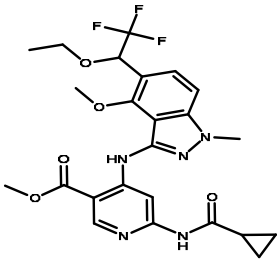
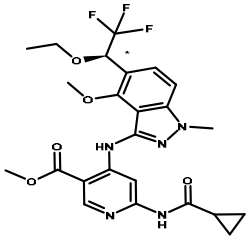
78		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietilo)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	551,51
79		Metil-d3 (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	496,45
80		Metil-d3 (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	499,47
81		Metil-d3 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-ilo)amino)nicotinato	497,45
82A		4-((4-Metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((R*)-spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida	508,47
82B		4-((4-Metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((S*)-spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida	508,47

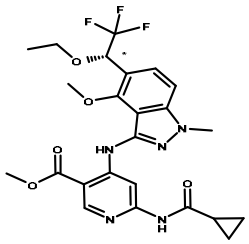
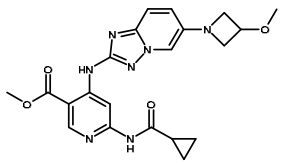
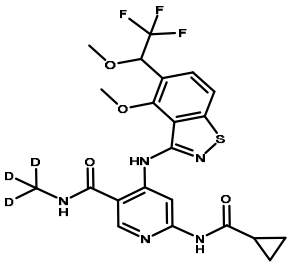
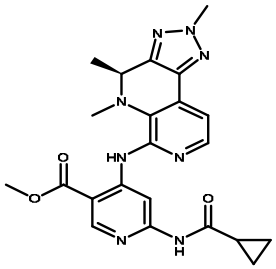
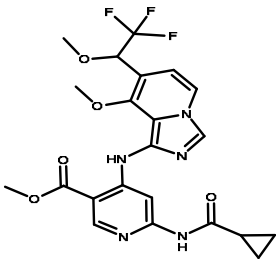
83		(S)-etilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	494,42
84		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-ilo)-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	549,44
85		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)piridazina-3-carboxilato	423,42
86		Etilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)piridazina-3-carboxilato	437,45
87		4-((2-Acetil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida	437,47
88		Etilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	507,46

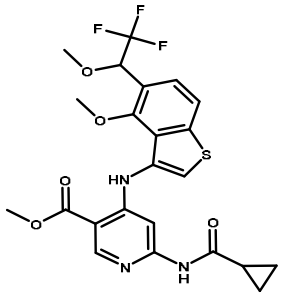
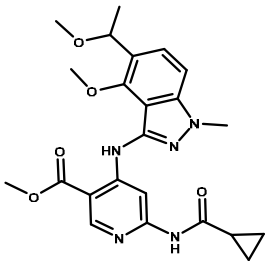
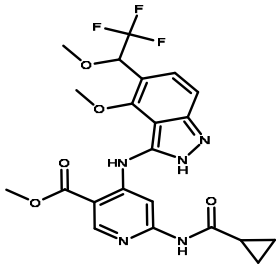
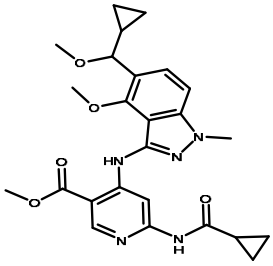
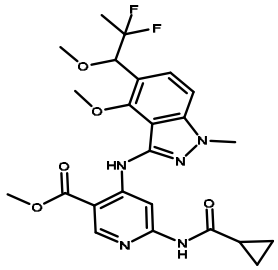
89		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-(1-hidroxietilo)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo)fenilo)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida	439,48
90		N-(4-((4-metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	533,42
91		(S)-N-(5-(2-cianoacetilo)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	502,45
92		N-(5-(2-ciano-1-hidroxietilo)-4-((4-metoxi-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	504,46
93		Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo]amino]piridina-3-carboxilato	477,44

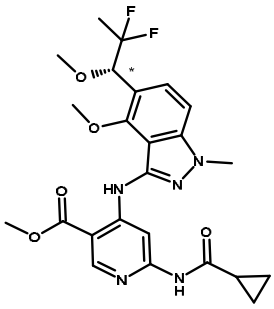
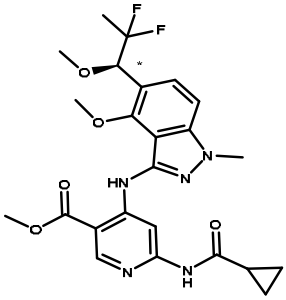
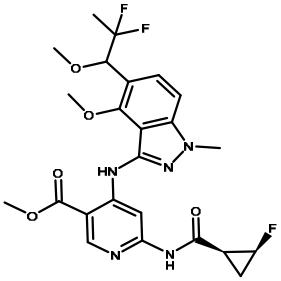
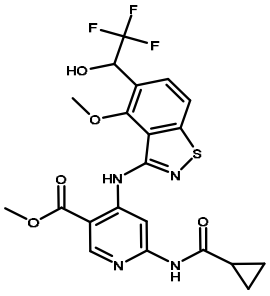
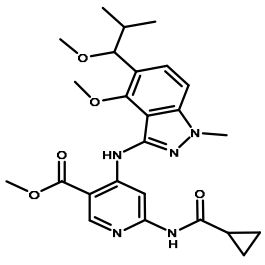
94		(S)-N-(4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-5-(metoximetoxi)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	495,45
95		(S)-N-(5-(cianometoxi)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	490,43
96		Metilo 2-amino-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo) amino) nicotinato	522,48
97		6-(ciclopropanocarboxamido)-N-(metil-d3)-4-((5-metil-4-(metilamino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinamida	396,46
98A		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	525,45

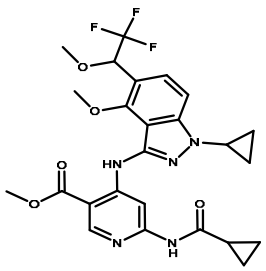
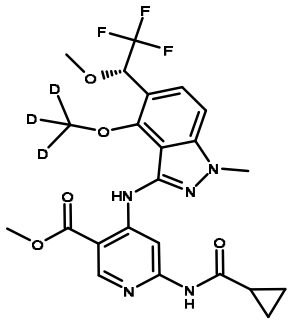
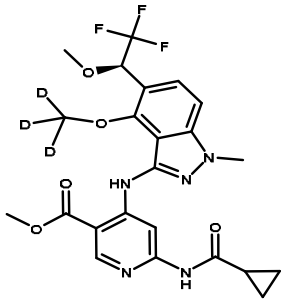
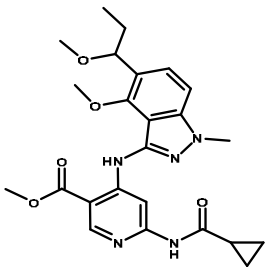
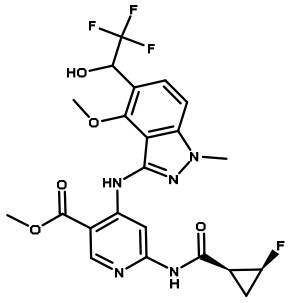
98B		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-2-fluoro-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	525,45
99		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(tetrahidrofuran-2-ilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)nicotinato	451,47
100		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-metilnicotinamida	394,44
101		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridazina-3-carboxilato	508,45
102		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-4-metoxi-1-(metil-d3)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	495,51

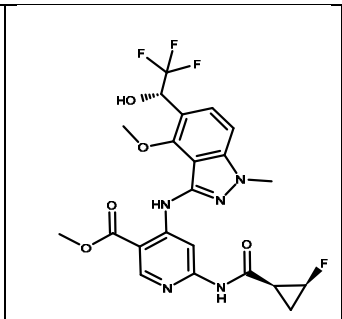
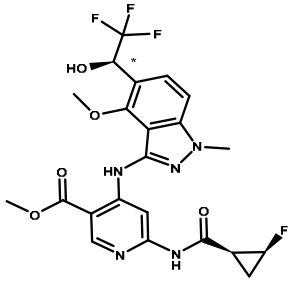
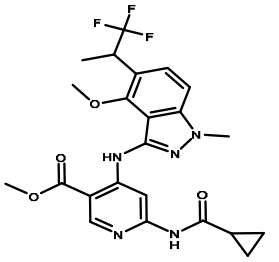
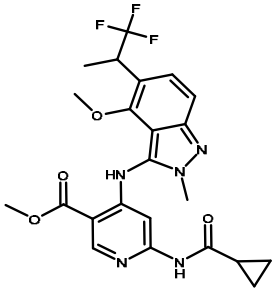
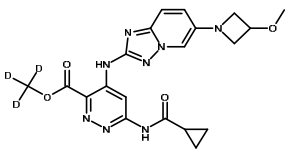
103		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((8-metoxi-7-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-ilo)amino)nicotinato	395,41
104		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	623,69
105		Metilo 10-metoxi-11-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)-16-oxa-2,4,8,22-tetraazatotraciclo[16.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}]tetracosa-1(22),3,5,7(24),9(23),10,12,18,20-nonaeno-6-carboxilato	486,53
106		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	521,49
106A		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	521,49

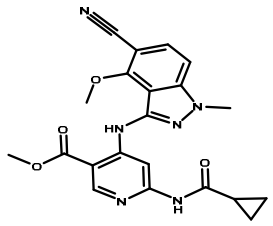
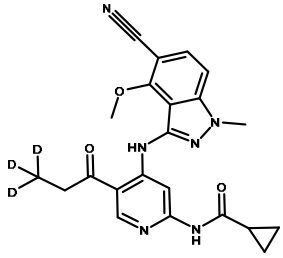
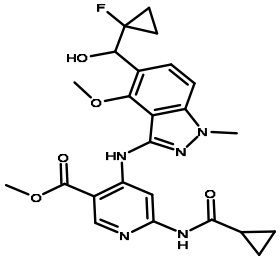
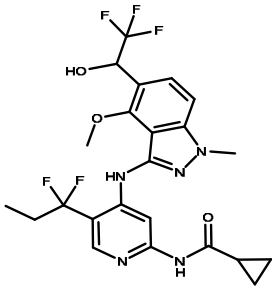
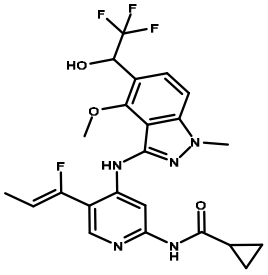
106B		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1-etoxi-2,2,2-trifluoroetilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	521,49
107		Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[6-(3-metoxiazetidin-1-ilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo]amino]piridina-3-carboxilato	437,45
108		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)benzo[d]isotiazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	512,52
109		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2,4,5-trimetil-4,5-dihidro-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c][1,7]naftiridin-6-ilo)amino)nicotinato	448,48
110		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((8-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)imidazo[1,5-a]piridin-1-ilo)amino)nicotinato	493,43

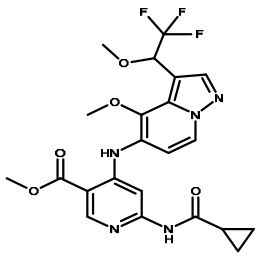
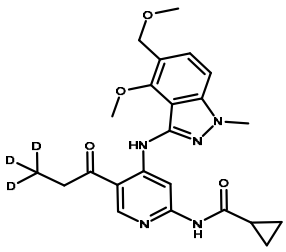
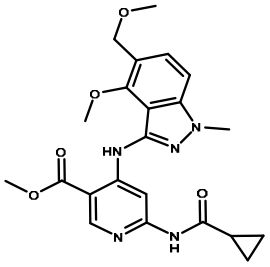
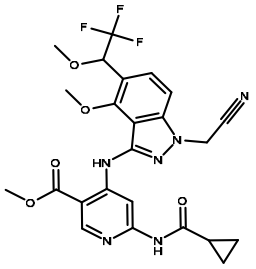
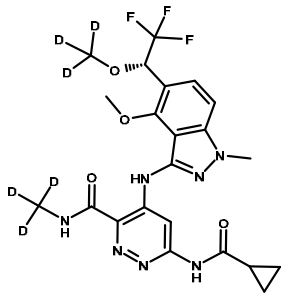
111		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)benzo[b]tiofen-3-ilo)amino)nicotinato	509,50
112		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1-metoxietilo)-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	453,49
113		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	493,43
114		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(ciclopropil(metoxi)metilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	479,53
115		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	503,50

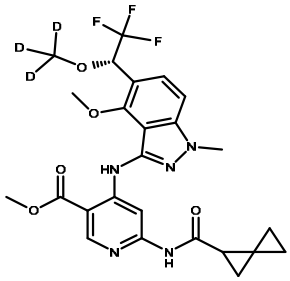
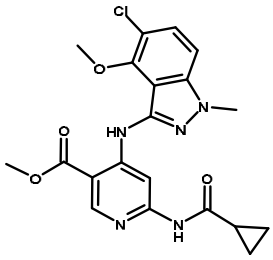
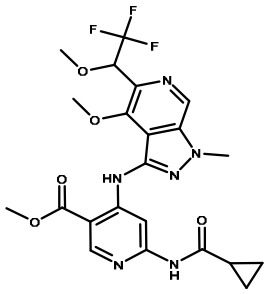
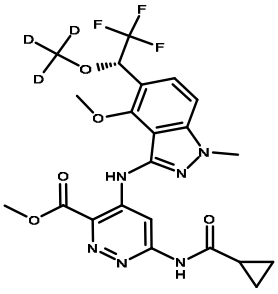
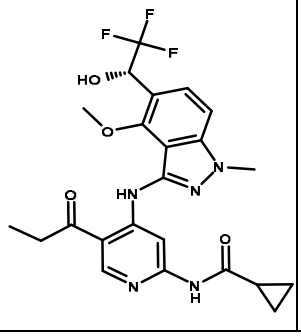
115A		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	503,50
115B		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	503,50
116		Metilo 4-((5-(2,2-difluoro-1-metoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)nicotinato	521,49
117		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)benzo[d]isotiazol-3-ilo)amino)nicotinato	496,46
118		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropil)-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	481,54

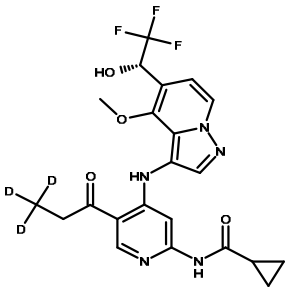
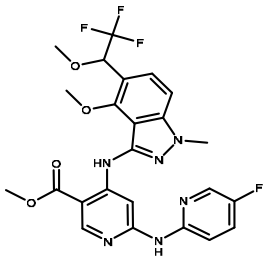
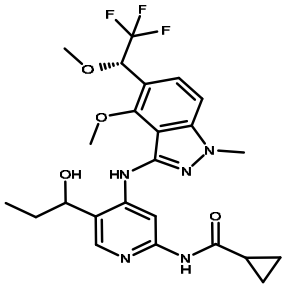
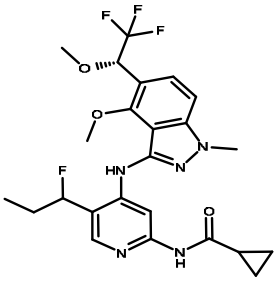
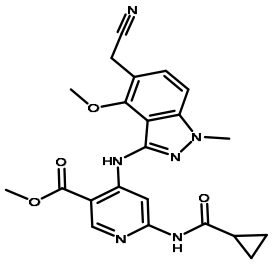
119		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((1-ciclopropil-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	533,50
120A		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-d3)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,48
120B		Metilo (R)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-d3)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	510,48
121		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(1-metoxipropil)-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	467,52
122		Metilo 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo) amino) nicotinato	511,43

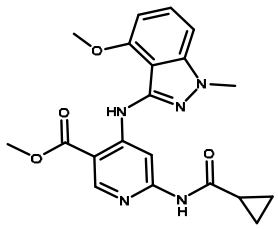
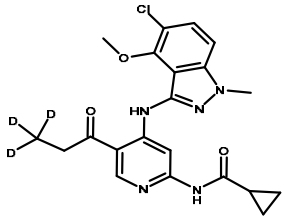
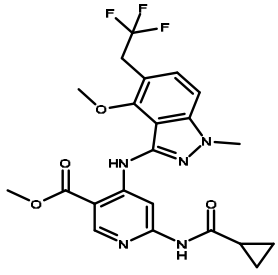
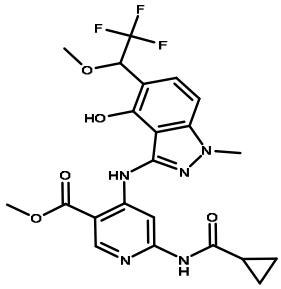
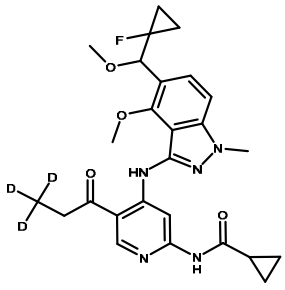
122A		Metilo 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo) amino) nicotinato	511,43
122B		Metilo 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo) amino) nicotinato	511,43
123		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	491,46
124		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-2-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)-2H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	491,46
125		Metil-d3 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-ilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)amino)piridazina-3-carboxilato	441,46

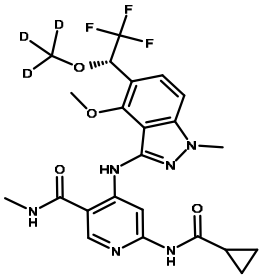
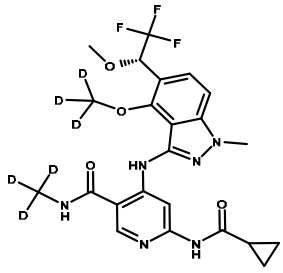
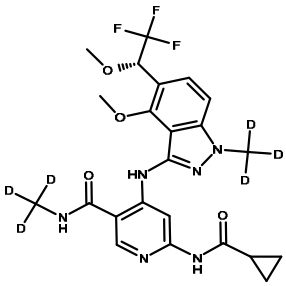
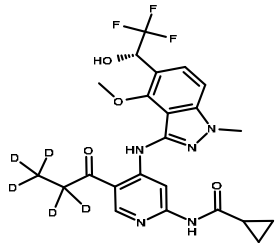
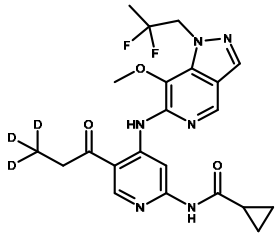
126		Metilo 4-((5-ciano-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato	420,42
127		N-(4-((5-ciano-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	421,47
128		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-((1-fluorociclopropil)(hidroxi)metilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	483,49
129		N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	513,46
130		(Z)-N-(5-(1-fluoroprop-1-en-1-ilo)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	493,45

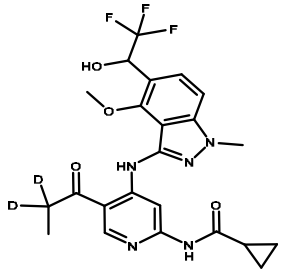
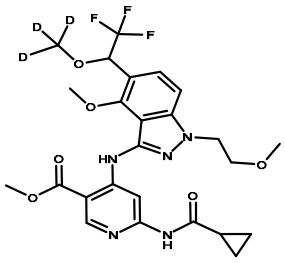
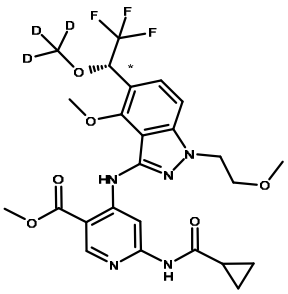
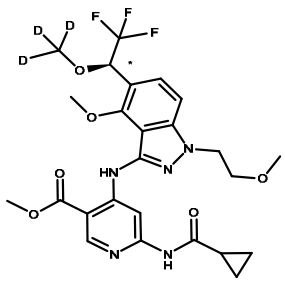
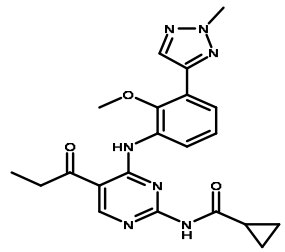
131		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo)amino)nicotinato	493,43
132		N-(4-((4-metoxi-5-(metoximetilo)-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	440,51
133		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(metoximetilo)-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	439,46
134		Metilo 4-((1-(cianometilo)-4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato	532,47
135		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida	513,50

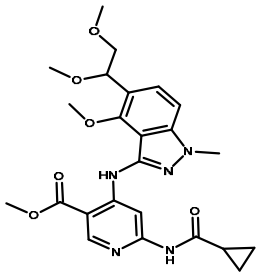
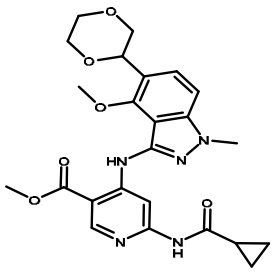
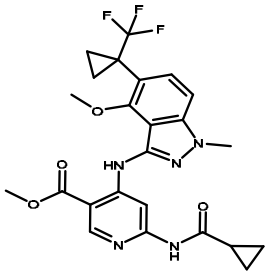
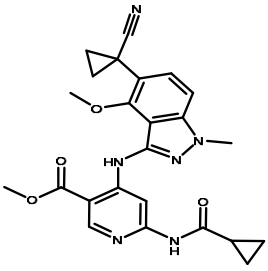
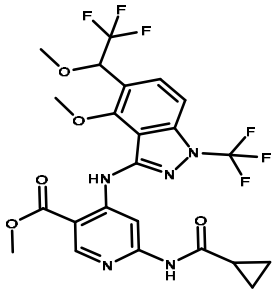
136		Metilo 4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinato	536,52
137		Metilo 4-((5-cloro-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato	429,86
138		Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etilo)pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo]amino]piridina-3-carboxilato	508,45
139		Metilo (S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridazina-3-carboxilato	511,47
140		(S)-N-(4-((4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-propionilopiridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	491,46

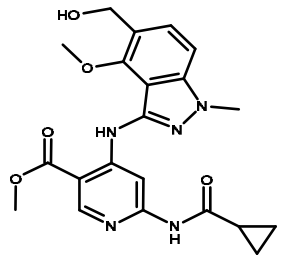
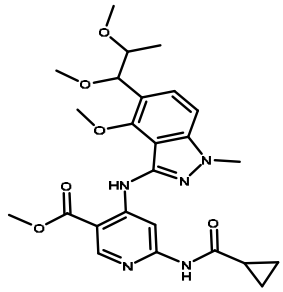
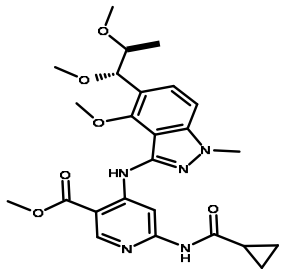
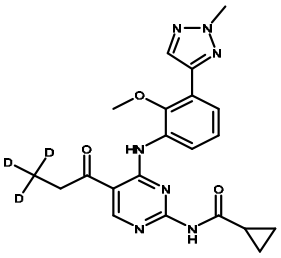
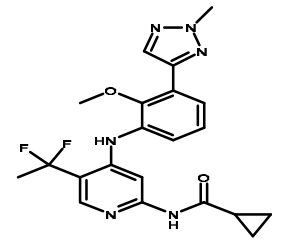
141		(S)-N-(4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	480,45
142		Metilo 6-((5-fluoropiridin-2-ilo)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	534,46
143		N-(5-(1-hidroxipropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	507,50
144		N-(5-(1-fluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	509,50
145		Metilo 4-((5-(cianometilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato	434,45

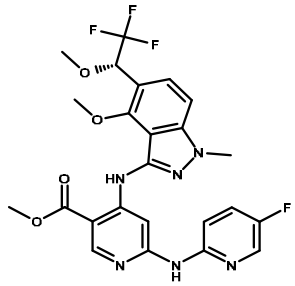
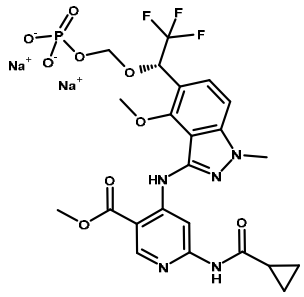
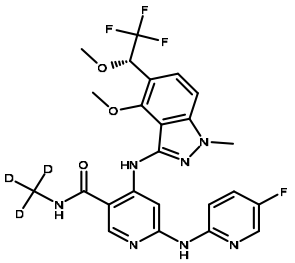
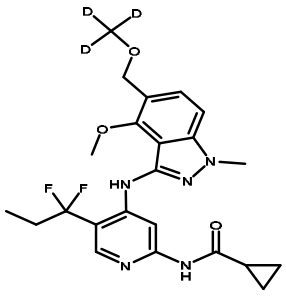
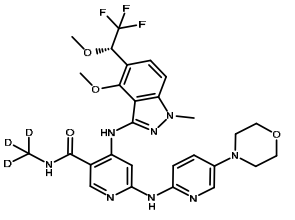
146		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	395,41
147		N-(4-((5-cloro-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	430,90
148		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	477,44
149		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-hidroxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	493,43
150		N-(4-((5-((1-fluorociclopropil)(metoxi)metilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	498,56

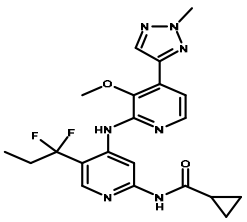
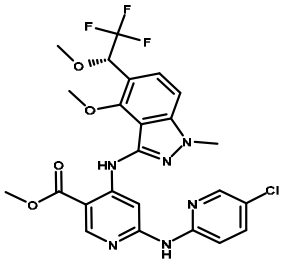
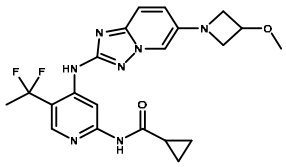
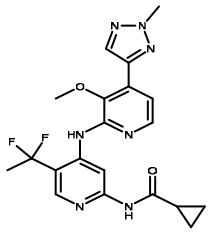
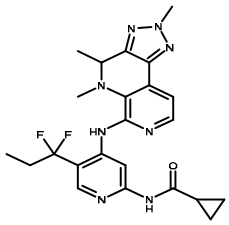
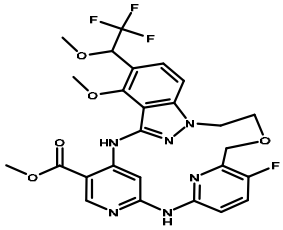
151		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-metilnicotinamida	509,50
152		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-(metoxi-d3)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	512,51
153		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(metil-d3)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	512,51
154		(S)-N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-d5)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	496,49
155		N-(4-((1-(2,2-difluoropropil)-7-metoxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-ilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	461,48

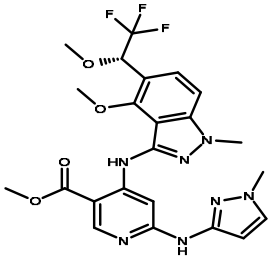
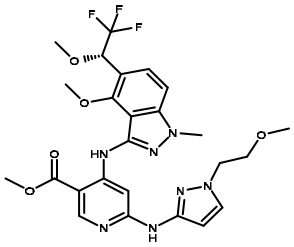
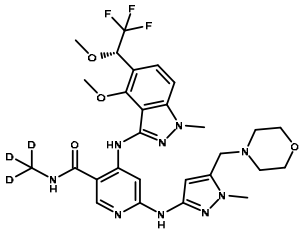
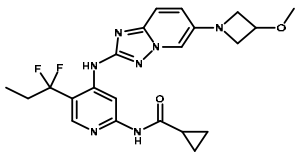
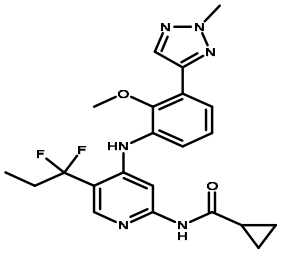
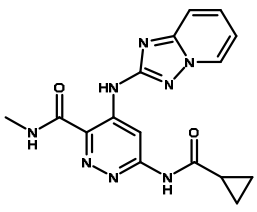
156		N-(4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(propanoil-2,2-d2)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	493,47
157		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietilo)-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	554,53
157A		Metilo (S*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietilo)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	554,53
157B		Metilo (R*)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-(2-metoxietilo)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	554,53
158		N-(4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)fenilo)amino)-5-propionilopirimidin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	421,45

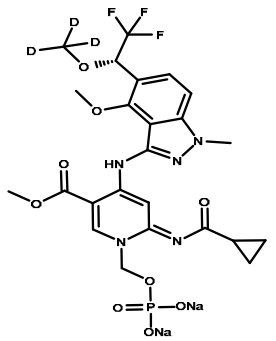
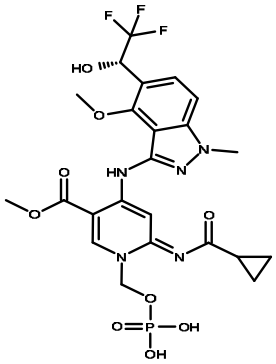
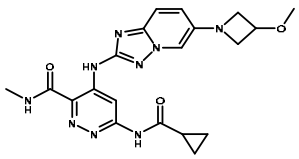
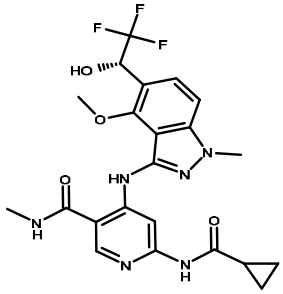
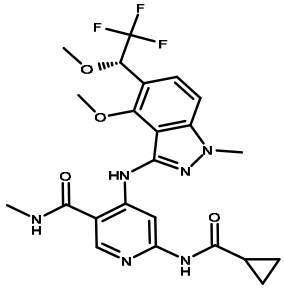
159		Metilo 6-(ciclopropanocarbonilamino)-4-[[5-(1,2-dimetoxietilo)-4-metoxi-1-metil-indazol-3-ilo]amino]piridina-3-carboxilato	483,52
160		Metilo 4-((5-(1,4-dioxan-2-ilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato	481,50
161		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(1-(trifluorometilo)ciclopropil)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	503,47
162		Metilo 4-((5-(1-cianociclopropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-(ciclopropanocarboxamido)nicotinato	460,48
163		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1-(trifluorometilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	561,43

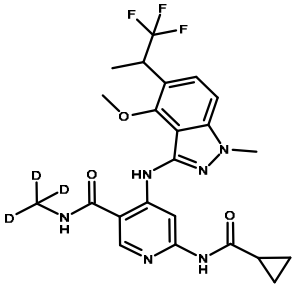
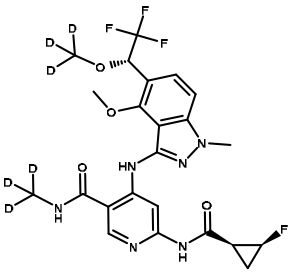
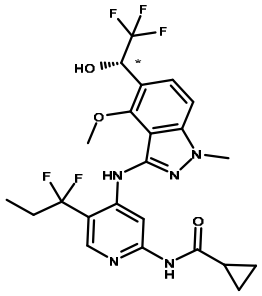
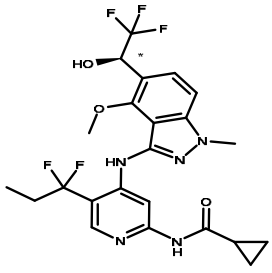
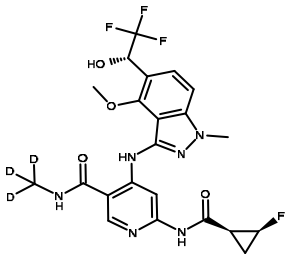
164		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(hidroximetilo)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	425,44
165		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-(1,2-dimetoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	497,54
166		Metilo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-((1S)-1,2-dimetoxipropil)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	497,54
167		N-(4-((2-Metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)fenilo)amino)-5-(propanoil-3,3,3-d3)pirimidin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	424,47
168		N-(5-(1,1-Difluoroetilo)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)fenilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	428,43

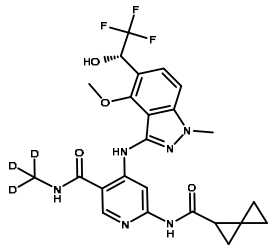
169		Metilo (S)-6-((5-fluoropiridin-2-ilo)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	534,46
170		Sodium (S)-(1-(3-((2-(ciclopropanocarboxamido)-5-(metoxicarbonilo)piridin-4-ilo)amino)-4-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-ilo)-2,2,2-trifluoroetoxi)Metilo fosfato	647,40
171		(S)-6-((5-Fluoropiridin-2-ilo)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	536,50
172		N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((4-metoxi-5-((metoxi-d3)metilo)-1-metil-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	462,51
173		(S)-4-((4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((5-morfolinopiridin-2-ilo)amino)nicotinamida	603,61

174		N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)piridin-2-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	443,67
175		Metilo (S)-6-((5-cloropiridin-2-ilo)amino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)nicotinato	550,92
176		N-(5-(1,1-Difluoroetilo)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-ilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	443,45
177		N-(5-(1,1-Difluoroetilo)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)piridin-2-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	429,42
178		N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((2,4,5-trimetil-4,5-dihidro-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c][1,7]naftiridin-6-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	468,50
179		Metilo 12-fluoro-23-metoxi-22-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-15-oxa-2,6,8,18,25,26-hexaazapentaciclo[16.6.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{19,24}]heptacosa-1(25),3(27),4,6,9,11,13(26),19,21,23-decaeno-4-carboxilato	576,50

180		Metilo (S)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-ilo)amino)nicotinato	519,48
181		Metilo (S)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-6-((1-(2-metoxietilo)-1H-pirazol-3-ilo)amino)nicotinato	563,53
182		(S)-4-((4-Metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-((1-metil-5-(morfolinometilo)-1H-pirazol-3-ilo)amino)nicotinamida	620,64
183		N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-ilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	457,49
184		N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)fenilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	442,47
185		4-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-6-(ciclopropanocarboxamido)-N-metilpiridazina-3-carboxamida	352,36

186		Sodium (S,E)-(2-((ciclopropanocarbonilo)imino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-5-(metoxicarbonilo)piridin-1(2H)-ilo)Metilo fosfato	664,46
187		Metilo (S,E)-6-((ciclopropanocarbonilo)imino)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-1-((fosfonooxi)metilo)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato	603,45
188		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-ilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)amino)-N-metilpiridazina-3-carboxamida	437,46
189		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-metilnicotinamida	492,46
190		(S)-6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-metilnicotinamida	506,49

191		6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	493,51
192		6-((1S,2S)-2-Fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(metoxi-d3)etilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	530,51
193A		(S*)-N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	513,47
193B		(R*)-N-(5-(1,1-Difluoropropil)-4-((4-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)piridin-2-ilo)ciclopropanocarboxamida	513,47
194		6-((1S,2S)-2-Fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((4-metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)nicotinamida	513,47

199		4-((4-Metoxi-1-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-indazol-3-ilo)amino)-N-(metil-d3)-6-(spiro[2.2]pentano-1-carboxamido)nicotinamida	521,52

Nota: Un asterisco * en el centro quiral en las estructuras químicas o el S* o R* en los nombres significa que el compuesto es un isómero único quiral puro pero de configuración absoluta desconocida.

Prueba de actividad de unión para el dominio JH2 de JAK1 y TYK2

Los compuestos se preparan en DMSO para una dosis máxima de 200x, luego se diluyen en serie con 27 veces por 3 puntos más. Agregue 8 µL/pocillo en la placa fuente de eco, echo agregará 75 nL/pocillo con una dilución en serie de 3 veces para 11 puntos en la placa de ensayo. 75nL de DMSO para control alto y control bajo.

Preparar 3X soluciones de trabajo (1,5 nM) de la enzima del dominio JAK1-JH2 o del dominio TYK2-JH2 en amortiguador de ensayo, agregar 5µL de soluciones de trabajo enzimáticas por pocillo a la placa de ensayo, incluido el control alto. Para un control bajo, agregue 5 µL/pocillo de amortiguador de ensayo. Y luego girar a 1000 rpm y centrifugar durante 30 segundos. Después de preparar el sistema enzimático, agregue 5 µL de solución de anticuerpo Tb a cada pocillo de la placa de ensayo. Centrifugar a 1000 rpm y centrifugar durante 30 segundos. Después de agregar el anticuerpo Tb, también agregue 5 µL de trazador a la placa de ensayo. Centrifugar a 1000 rpm y centrifugar durante 30 segundos. Incubar durante 60 minutos a 25°C en primer lugar y luego continuar incubando la placa a 4°C durante la noche. Leer por Envision en modo FRET. El valor de luminiscencia se registró mediante un lector de múltiples etiquetas Envision (PerkinElmer). La tasa de inhibición se calculó en relación con los pocillos de control tratados con vehículo (DMSO) usando la siguiente fórmula:

$$\%\,\text{Inhibición} = 100 - \frac{\text{RLU}_{\text{compuesto}} - \text{RLU}\ \ \text{controlbajo}}{\text{RLU}\ \ \text{control alto} - \text{RLU}\ \ \text{control bajo}} \times 100\%$$

en donde

RLU_compuesto = la unidad de luz relativa de las células tratadas con compuestos de prueba

RLU_control bajo = la unidad de luz relativa del medio solo con DMSO

RLU_control alto = la unidad de luz relativa de las células tratadas solo con DMSO

La curva de dosis-respuesta (porcentaje de inhibición) se graficó y los valores de IC50 (la concentración que causa la inhibición del crecimiento del 50%) se determinaron mediante el software GraphPad. Los IC50 de los compuestos probados se muestran en **la Tabla 2.**

Tabla 2. IC50 en la actividad del dominio JH2 (nM)

Ejemplo	Unión a TYK2 JH2 IC50(nM)	Unión a JAK1 JH2 IC50(nM)	Selectividad JAK1/TYK2
1	2,331	19,527	8,4

2	0,333	5,236	15,7
3	0,223	13,352	59,9
4	0,164	15,329	93,5
5	0,137	6,619	48,3
6	0,482	7,446	15,4
7	0,147	11,007	74,9
7A	0,097	10,436	107,6
7B	0,528	12,867	24,4
8	0,106	3,39	32,0
9	0,158	8,756	55,4
9A	0,424	38,961	91,9
9B	0,08	5,039	63,0
10	0,224	9,706	43,3
11	0,182	17,571	96,5
12	0,308	21,084	68,5
13	0,172	20,978	122,0
14A	0,102	10,344	101,4
14B	0,583	15,254	26,2
15A	0,078	12,545	160,8
15B	0,375	19,977	53,3
16	0,22	14,081	64,0
17	0,102	12,745	125,0
18	0,13	1,627	12,5
19	0,273	276,237	1011,9
20	0,058	13,643	235,2
21	0,077	10,986	142,7
22	0,185	7,505	40,6
23	0,185	13,455	72,7
24	0,066	18,599	281,8
25	0,068	11,497	169,1
26	0,183	61,869	338,1
27	0,064	8,191	128,0
28	0,073	7,483	102,5
29	0,219	16,734	76,4
30	0,088	10,948	124,4
31	0,183	149,259	815,6
32	0,171	23,455	137,2

32A	0,099	18,574	187,6
32B	0,108	11,469	106,2
33	0,082	34,303	418,3
34	161,249	>298,5	>1,85
35	8,274	92,335	11,2
36	4,548	254,872	56,0
37	1,648	110,61	67,1
38	0,761	143,581	188,7
39	0,561	>298,5	>532,1
40	186,126	>298,5	>1,6
41	46,84	>298,5	>6,37
42	0,202	79,026	391,2
43	0,175	71,263	407,2
44	2,8	60,185	21,5
45	0,209	64,27	307,51
45A	0,826	>298,5	>361,38
45B	0,124	24,465	197,30
46	0,113	6,815	60,31
46A	0,074	3,007	40,64
46B	0,18	/	/
47	0,221	46,455	210,20
48	0,166	33,647	202,69
48A	0,145	23,039	158,89
48B	1,68	85,902	51,13
49	0,136	4,098	30,13
49A	0,107	5,28	49,3
49B	0,211	6,069	28,76
50A	1,039	>298,5	>287,30
50B	0,177	28,84	162,94
51A	0,154	6,29	40,84
51B	0,171	1,27	7,43
52A	0,082	41,14	501,71
52B	0,616	>298,5	>484,60
53A	0,627	/	/
53B	0,15	/	/
54A	0,118	3,82	32,37
54B	0,433	7,085	16,36

55A	0,052	2,544	48,9
55B	0,08	12,283	153,54
56	0,967	52,627	54,42
57	7,325	>298,5	>40,75
58	0,304	11,946	39,30
59	0,834	44,149	52,94
60	0,546	17,947	32,87
61	1,363	/	/
62	0,98	153,835	156,97
63	0,285	/	/
64	0,141	34,686	246
65A	0,54	>298,5	>553,80
65B	0,09	12,46	144,84
66A	2,81	>298,5	106,23
66B	0,13	90,70	719,87
67	0,15	/	/
67A	0,21	18,631	88,72
67B	0,32	119,351	372,97
68	0,14	16,291	116,36
69	0,13	14,86	114,31
70A	0,15	21,768	145,12
70B	2,12	47,181	22,26
71A	0,14	7,257	51,84
71B	0,25	/	/
72	0,14	/	/
73	0,14	/	/
74	0,18	/	/
75	0,09	24,717	274,63
76	0,09	/	/
77	0,08	184,637	2307,96
78	0,17	/	/
79	0,28	42,69	150,32
80	0,26	45,96	176,08
81	4,02	>298,5	>74,25
82A	0,21	7,96	38,29
82B	0,23	6,32	27,48
83	0,76	>298,5	>393,28

84	4,24	>298,5	>70,42
85	197,98	>298,5	>1,51
86	>298,5	>298,5	/
87	>298,5	>298,5	/
88	1,70	>298,5	>175,18
89	>298,5	>298,5	/
90	>298,5	>298,5	/
91	5,24	>298,5	>56,93
92	26,54	79,63	3,00
93	1,24	63,68	51,39
94	140,69	192,69	1,37
95	68,27	>298,5	>4,37
96	93,59	>298,5	>3,19
97	2,37	/	/
98A	>298,5	/	/
98B	3,88	/	/
99	1,79	/	/
100	0,97	112,9	116,4
101	>298,5	/	/
102	0,19	18,47	99,81
103	5,84	/	/
104	13,68	/	/
105	1,208	231,865	191,94
106	1,31	/	/
106A	4,31	/	/
106B	0,21	15,790	75,19
107	0,25	/	/
109	0,836	/	/
110	2,468	/	/
111	0,364	/	/
112	0,162	/	/
113	0,258	74,511	288,80
114	0,209	/	/
115	0,182	/	/
115A	0,119	/	/
115B	1,215	/	/
116	0,188	/	/

118	0,943	/	/
119	0,308	/	/
120A	0,089	/	/
120B	0,442	/	/
121	0,405	/	/
122	0,178	/	/
122A	0,072	15,573	216,29
122B	0,733	/	/
123	0,37	174,023	470,33
124	90,276	/	/
125	52,39	>298,5	>5,70
126	1,793	/	/
127	0,256	/	/
128	0,26	/	/
129	0,466	/	/
130	0,688	/	/
131	12,662	/	/
132	0,174	/	/
133	0,288	/	/
134	1,52	/	/
135	0,07	/	/
136	0,21	77,832	370,63
137	0,377	/	/
138	1,218	/	/
139	/	/	/
140	0,061	4,357	71,43
141	0,075	/	/
142	0,185	/	/
143	34,698	/	/
144	42,116	/	/
145	0,151	/	/
146	9,8	/	/
147	0,146	/	/
148	0,091	/	/
149	0,747	/	/
150	0,154	/	/
151	0,053	/	/

152	0,071	/	/
153	0,055	/	/
154	0,066	6,882	104,27
155	0,891	/	/
156	0,163	14,16	86,87
157	0,15	/	/
157A	0,095	/	/
157B	1,41	/	/
158	0,496	/	/
159	0,203	8,211	40,45
160	0,709	/	/
161	0,568	/	/
162	0,261	/	/
163	0,488	/	/
164	0,481	/	/
165	2,71	/	/
166	1,106	/	/
167	0,275	31,993	116,34
168	0,27	1,03	3,81
169	0,19	>298,5	>1571
170	0,074	/	/
171	0,171	16,958	99,17
172	0,79	18,165	22,99
173	0,161	2,388	14,83
174	0,86	61,45	71,45
175	0,384	>298,5	>777,34
176	0,768	17,055	22,21
177	0,749	6,367	8,50
178	3,156	/	/
179	0,481	/	/
180	0,176	>298,5	>1696
181	0,309	>298,5	>966
182	0,141	1,968	13,95
184	0,216	6,851	31,71
185	0,565	9,207	16,30
189	0,054	3,505	64,91
190	0,076	1,954	25,71

191	0,132	5,960	45,15
192	0,075	2,631	35,08
193A	0,417	/	/
193B	1,178	/	/
194	0,080	3,903	48,8
195	2,96	67,124	22,68
196	3,93	31,6	8,04
197	2,716	17,402	6,41
198	1,48	10,36	7,0
199	0,091	5,582	61,34

Los compuestos de ejemplo de la invención mostraron una buena selectividad sobre JAK1. Estos compuestos se pueden usar para reducir o eliminar los efectos secundarios causados por la inhibición de JAK1 en enfermedades autoinmunes.

Ensayo bioquímico

Pruebas de actividades de cinasa JAK1, JAK2 y TYK2

La actividad de JAK se determinó en el amortiguador de reacción 50 mM HEPES, 0,01% Brij35, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT mediante un ensayo microfluídico. La fosforilación de un sustrato peptídico marcado con FAM se controló en el Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer). La condición de ensayo para cada lote de enzima (Carna Biosciences) se optimizó para obtener una tasa de conversión del 10% de sustrato peptídico.

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración de stock de 10 mM. Los compuestos diluidos en serie tres veces con una concentración máxima de 5 μM se preincubaron con JAK1, JAK2 o TYK2 durante 10 min a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO de la mezcla de ensayo fue del 1%. Se agregaron secuencialmente sustrato peptídico marcado con FAM (concentración final 3 μM) y ATP (concentración Km o 1mM) para iniciar la reacción de quinasa a 28 °C durante 90 min (JAK), 15 min (JAK2) y 30 min (TYK2), respectivamente. La reacción se detuvo agregando EDTA 50 mM.

El pocillo en la placa de prueba sin enzima se definió como 100% de inhibición. Y el pocillo sin compuesto pero con DMSO equivalente se definió como sin inhibición. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\%\ \text{Inhibición} = \frac{\text{Conversión\%\_máx} - \text{Conversión\%\_muestra}}{\text{Conversión\%\_máx} - \text{Conversión\%\_mín}} \times 100$$

en donde

$\text{Conversión\%}_{\text{máx}}$ = la tasa de conversión en el pocillo positivo sin adición de compuesto

$\text{Conversión\%}_{\text{muestra}}$ = la tasa de conversión de los compuestos de prueba

$\text{Conversión\%}_{\text{mín}}$ = la tasa de conversión en el pocillo sin adición de enzima

La curva de dosis-respuesta (porcentaje de inhibición) se graficó y los valores de IC50 se determinaron mediante el software GraphPad. Los valores de IC50 de los compuestos probados se

enumeraron en **la Tabla 3**.

Tabla 3. Valores IC50 de JAK1, JAK2 y TYK2 de compuestos ilustrativos

Ejemplo	JAK1 (10 nM) (ATP 1 mM), nM	JAK2 (1,5 nM) (ATP 1 mM), nM	TYK2 (20 nM) (ATP 1 mM), nM
7A	>20000	>20000	>20000
7B	>20000	>20000	>20000
21	>20000	>20000	>20000
25	>20000	>20000	>20000
27	>20000	>20000	>20000
30	>20000	>20000	>20000
48A	>5000	>5000	>5000
49A	>5000	>10000	>5000
50B	>5000	>5000	>5000
55A	>5000	>10000	>5000

Los compuestos de ejemplo de la invención mostraron una excelente selectividad sobre la inhibición del dominio cinasa JAK1, JAK2 y TYK2.

Ensayo antiproliferativo

El dominio de dimerización de la proteína Tel fusionada con el dominio de cinasa JAK se transdujo permanentemente en células Ba/F3, cuya proliferación depende de la actividad de JAK en ausencia de inducción de IL-3. Estas células Ba/F3-FL-TYK2-P760L modificadas se utilizaron para monitorear las actividades inhibidoras de JAK de los compuestos en la célula. Las células Ba/F3 se cultivaron en RPMI-1640 (Corning) que contenía suero bovino fetal al 10%. Las células se sembraron a 2000/pocillo de placas de 96 pocillos de fondo plano blanco. El medio que contenía el pocillo solo se utilizó como control de fondo. Después de 24 h de crecimiento, las células se trataron con compuestos. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración de stock de 20 mM. Se agregaron compuestos diluidos en serie 3 veces para 9 concentraciones con una concentración máxima de 20 μM a cada pocillo. La concentración final de DMSO fue del 0,1%. Las células continuaron creciendo a 37 °C en CO_2 al 5% durante 72 h después del tratamiento con el compuesto. La viabilidad se midió mediante la determinación de ATP celular utilizando el reactivo de luciferasa Cell-Titer Glo (Promega). El valor de luminiscencia se registró mediante un lector de múltiples etiquetas Envision (PerkinElmer). La tasa de inhibición se calculó en relación con los pocillos de control tratados con vehículo (DMSO) usando la siguiente fórmula:

$$\%\ \text{Inhibición} = 100 - \frac{\text{RLU\_compuesto} - \text{RLU\_ blanco}}{\text{RLU\_ control} - \text{RLU\_ blanco}} \times 100\%$$

en donde

RLU_compuesto = la unidad de luz relativa de las células tratadas con compuestos de prueba

RLU_blanco = la unidad de luz relativa del medio con DMSO solamente

RLU_control = la unidad de luz relativa de las células tratadas solo con DMSO

La curva de dosis-respuesta (porcentaje de inhibición) se graficó y los valores de IC50 (la concentración que causa la inhibición del crecimiento del 50%) se determinaron mediante el software GraphPad. Los IC50 de los compuestos probados se muestran en **la Tabla 4.**

Tabla 4. Células Ba/F3-FL-TYK2-P760L Valores IC50 de compuestos ilustrativos

Ejemplo	Baf3-FL-T2P760L (nM)	Ejemplo	Baf3-FL-T2P760L (nM)
1	1173	**92**	877,9
2	17,04	**93**	577,2
3	43,65	**94**	4629
4	38,92	**95**	>5000,0
5	31,99	**96**	2993
6	146,4	**97**	/
7	9,32	**98A**	/
7A	5,4	**98B**	/
7B	223,25	**99**	/
8	31,26	**100**	504,7
9	51,65	**101**	/
9A	2142	**102**	3,905
9B	54,19	**103**	/
10	119,5	**104**	/
11	54,49	**105**	66,77
12	193,6	**106**	/
13	130,9	**106A**	/
14A	7,41	**106B**	5,486
14B	207,2	**107**	27,76
15A	10,58	**108**	/
15B	870,4	**109**	/
16	87,03	**110**	/
17	84,28	**111**	19
18	90,28	**112**	11,36
19	137,3	**113**	>1000,0
20	23,13	**114**	21,93
21	15,69	**115**	5,581
22	127,4	**115A**	9,828

23	165,7	**115B**	/
24	3,87	**116**	4,649
25	5,01	**117**	/
26	35,25	**118**	/
27	8,54	**119**	/
28	10,67	**120A**	2,706
29	80,945	**120B**	107,1
30	7,96	**121**	/
31	60,26	**122**	1,158
32	42,31	**122A**	0,8
32A	33,03	**122B**	/
32B	27,34	**123**	88,34
33	16,02	**124**	/
34	>5000,0	**125**	/
35	2344	**126**	/
36	1768	**127**	52,29
37	767,7	**128**	17,28
38	1345	**129**	1,411
39	350,5	**130**	157,2
40	>5000,0	**131**	/
41	>5000,0	**132**	25,93
42	104,4	**133**	53,28
43	20,6	**134**	/
44	356,2	**135**	0,327
45	8,606	**136**	21,23
45A	110,255	**137**	99,8
45B	2,526	**138**	/
46	0,618	**139**	/
46A	0,31	**140**	0,463
46B	11,24	**141**	11,32
47	70,637	**142**	12,04
48	2,189	**143**	/
48A	1,496	**144**	/
48B	161,9	**145**	15,16
49	0,729	**146**	/
49A	0,464	**147**	23,8
49B	18,04	**148**	7,084

50A	131,2	**149**	/
50B	2,854	**150**	32,68
51A	12,32	**151**	0,213
51B	0,399	**152**	0,284
52A	3,556	**153**	0,235
52B	119,1	**154**	0,455
53A	/	**155**	/
53B	2,841	**156**	1,757
54A	0,577	**157**	9,215
54B	/	**157A**	2,511
55A	0,352	**157B**	/
55B	16,22	**158**	68,44
56	148,1	**159**	6,289
57	718,6	**160**	119
58	32,373	**161**	73,97
59	208,2	**162**	26,59
60	94,39	**163**	56,14
61	/	**164**	50,1
62	>1000,0	**165**	280,9
63	48,35	**166**	112,6
64	12,97	**167**	60,93
65A	117,4	**168**	19,12
65B	2,1	**169**	8,329
66A	/	**170**	/
66B	12,51	**171**	1,028
67	2,496	**172**	21,92
67A	/	**173**	0,401
67B	/	**174**	15,43
68	3,603	**175**	18,09
69	/	**176**	13,31
70A	2,346	**177**	15,2
70B	/	**178**	34,95
71A	0,412	**179**	30,86
71B	17,92	**180**	14,3
72	2,649	**181**	35,19
73	7,564	**182**	0,817
74	30,74	**183**	14,54

75	/	**184**	14,90
76	3,49	**185**	89,14
77	>1000,0	**186**	/
78	5,259	**187**	/
79	108,85	**188**	/
80	88,86	**189**	0,119
81	306,2	**190**	0,196
82A	34,95	**191**	2,509
82B	27,015	**192**	0,088
83	172,65	**193A**	0,395
84	634,1	**193B**	45,010
85	>5000,0	**194**	0,241
87	1862	**195**	329,4
88	718,9	**196**	856,9
89	>5000,0	**197**	425,8
90	>5000,0	**198**	259,7
91	1383		

Liberación de IFN-γ en células NK92 estimuladas por IL-12

Fin: Para evaluar la actividad de inhibición de los inhibidores de TYK2 en células NK92 en la vía de TYK2 a través del método ELISA.

Materiales:

Ítems	**Proveedor**	**N.° de cat.**
PBS	BI	02-024-01ACS
α-MEM	Gibco	12561056
Suero de caballo inactivado	Gibco	26050088
FBS	Gibco	10091148
β-Mercaptoetanol	procell	PB180633
Penicilina-Estreptomicina	Gibco	15140-122
Ácido fólico	MCE	HY-16637A
i-Inositol	MCE	HY-B1411
IL-2 recombinante humana	PEPROTECH	200-02-10UG
IL-12 humana recombinante P70	PEPROTECH	200-12-50UG
ELISA MAX™ Deluxe Set IFN-γ humano	BD	555142
Placa de 96 pozos Nunc Edge 2	Thermo	167425
TMB	Solarbio	PR1200

Placa ELISA	Corning	9018
Detener la solución	Elabscience	E-ELIR-006

Procedimiento: 1) Siembra de células NK92 en una placa de 96 pocillos, la densidad celular es 1,5E5 células/pocillo, 100uL/pocillo; 2)Agregue los artículos de prueba preparados en los pocillos indicados, 50 ul/pocillo, y continúe incubando durante 1 h, a 37 ºC; 3) Después del tratamiento con el compuesto, agregue 50 ul/pocillo de IL-12 en los pocillos indicados, la concentración final de IL-12 es 2,5ng/mL; 4)Incubar las células estimuladas con citocinas a 37°C durante otras 15 horas en la incubadora de CO_2; 5) Después de la estimulación con citocinas, transferir el sobrenadante del cultivo a una nueva placa y centrifugar durante 5 minutos a 350x g, y detectar la concentración de IFN-γ en el sobrenadante con el kit ELISA; 6) Análisis de datos con el software GrapdPad Prism6,0.

Tabla 5. Valores de IC50 de compuestos ilustrativos en la vía de TYK2

Ejemplo	IC50 en la vía de TYK2 (nM)
7A	9,10
15A	15,70
21	14,49
25	7,18
26	17,6
27	6,02
30	6,72
43	22,63
100	86,76
195	1500
196	922,8
197	515,1

Los compuestos de ejemplo de la invención mostraron una buena actividad de inhibición de la vía de TYK2 en las células.

Inhibición de la fosforilación de STAT en pruebas de sangre entera humana:

El potencial inhibidor de los artículos de prueba en el ensayo de sangre entera humana se evaluó mediante el método de citometría de flujo.

IFN-alfa activará la quinasa JAK1 y TYK2 en las células T al unirse a los receptores de IFN y luego conducirá a la fosforilación de STAT1 y STAT2. El STAT1 fosforilado entra en el núcleo y promueve la transcripción y expresión de IFN-gamma. Para evaluar la eficacia de TYK2i en las células T, se estimulará sangre entera humana recién recolectada con cierta unidad de IFN-alfa humano (IFN tipo I universal (1MU), R&D, 11200-2) durante 20 minutos en la incubadora. Después de la estimulación, fije las células con Phosflow™ Fix Buffer I (BD, 557870) y luego recoja las células

fijadas mediante centrifugación (500 g, 8 min). Lavar las células una vez con PBS preenfriado y luego permeabilizar las células con tampón Perm III frío (BD, 558050) durante 45 minutos en hielo. Recoger las células por centrifugación (600 g, 8 min) y lavar dos veces con PBS frío. Tinte las células con anticuerpos anti-CD3 humano (anti-CD3 humano de ratón FITC, BD, 555332) y anti-pSTAT1_Y701(anti-Stat1 de ratón Alexa Fluor 647 (pY701), BD, 612597). Detectar pSTAT1 mediante citometría de flujo (CytoFlex S) y analizar los datos con el software FlowJo y GraphPad Prism 8. Los valores de IC50 de los artículos de prueba se determinaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros.

Los resultados de ejemplo se resumen en **la Tabla 6**.

Tabla 6. Valores de IC50 de compuestos ilustrativos en sangre entera humana

Ejemplo	Inhibición de pSTAT1 en hWB (IC50,nM)	Ejemplo	Inhibición de pSTAT1 en hWB (IC50,nM)
2	140,66	**32A**	99,43
3	176,6	**43**	173,8
4	312,3	**46A**	32,98
5	139,34	**48A**	29,12
7	67,43	**49**	27,85
7A	31,15	**49A**	10,49
7B	1005	**50B**	56,49
8	75,46	**51B**	76,52
9B	289,7	**54A**	10,79
14A	35,91	**55A**	24,84
15A	34,83	**70A**	43,67
18	84,33	**71A**	54,85
21	22,71	**107**	401,3
22	80,81	**141**	177,2
24	34,58	**159**	128,7
25	30,83	**192**	24,60
27	51,22	**195**	>5000
30	52,21	**196**	>10000
31	863,3	**198**	1469

Detección de actividades inhibidoras de TYK2 en células de microglía humana (HMC3) y astrocitos (CCF-STTG1)

Método 1: Fosforilación de la detección de inhibición de STAT1 en células HMC3 y CCF-STTG1 por Jess

Sembrar las células HMC3 en una placa de 12 pocillos e incubar durante la noche. Preestimulación

con IFNα humano recombinante (Sino Biological, H08Y), tratar las células con compuesto con diferente concentración durante 1 h. Después del tratamiento con el compuesto, estimular las células HMC3 con 50 ng/ml de hINFα durante otra 1 hora (para las células CCF-STTG1, el tiempo de inducción de IFNα es de 30 minutos). Y luego lavar las células con DPBS una vez suavemente y lisar las células con tampón RIPA preenfriado (Sigma, R0278-500ML) durante 30 min en hielo para recolectar las células. Centrifugar el lisado celular durante 20 min a 12000 rpm con una centrífuga congeladora (Thermo Scientific, Heraeus Fresco 21) para extraer la proteína. Prepare las muestras con el kit Jess Simple Wes (SM-W004) y luego ejecute Western blot en el sistema Jess simple Western (Protein simple, JS-4631). Recopilar datos y analizarlos con GraphPad Prism.

Método 2: Detección de la fosforilación de la inhibición de STAT1 en células HMC3 con ensayo HTRF

Sembrar las células HMC3 en una placa de 96 pocillos e incubar durante la noche. Preestimulación con IFNα humano recombinante (Sino Biological, H08Y), tratar las células con compuesto con diferente concentración durante 1 h. Después del tratamiento con el compuesto, estimule las células con 50 ng/ml de hINFα durante otra 1 hora (para las células CCF-STTG1, el tiempo de inducción de IFNα es de 30 minutos). Después del tratamiento con el compuesto y la estimulación con citocinas, vaciar el medio viejo y lisar las células con tampón de lisis complementado proporcionado por el kit HTRF (Revvity, 63ADK026PEG) durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Después de la homogeneización pipeteando hacia arriba y hacia abajo, transferir 16 µL de lisado celular de la placa de cultivo celular de 96 pocillos a una placa blanca de 384 pocillos de pequeño volumen, y luego agregar 4 µL de solución de trabajo de anticuerpo premezclada y lista para usar en cada pocillo. Cubrir la placa con un sellador de placas e incubarla durante la noche a temperatura ambiente. Lea la emisión de fluorescencia a dos longitudes de onda diferentes (665 nm y 620 nm) en el lector de microplacas (Molecular Device, SpectraMax i3X). Recopilar datos y analizarlos con GraphPad Prism.

Los resultados de ejemplo se resumen en **la Tabla 7**, **Tabla 8 y Tabla 9**.

Tabla 7. Inhibición en células de microglía por el método Jess

Ejemplo	Jess_HMC3 IC50 (IFNa pSTAT1, nM)
7A	1,040
45B	4,800
48A	1,030
49A	0,084
50B	9,300
68	3,168
122A	0,239
193A	4,279

Tabla 8. Inhibición en células microgliales por el método HTRF

Ejemplo	HTRF_HMC3 IC 50 (IFNa pSTAT1, nM)
48A	<0,061
49A	<0,061
54A	<0,061
55A	0,192
68	<0,061
70A	<0,061
122A	<0,061
159	0,082
193A	0,821

Tabla 9. Inhibición en células de astrocitos por el método Jess

Ejemplo	Jess_CCF-STTG1 IC50 (IFNa pSTAT1, nM)
7A	6,82
45B	3,5
48A	0,74
50B	3,73

ADME

Ensayo de estabilidad metabólica microsomal

Los microsomas se preincubaron con el compuesto de prueba o los compuestos de control durante 5 min a 37 °C en solución amortiguadora de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4, EDTA 1,0 mM. La reacción se inició mediante la adición de 15 µL del sistema de regeneración de NADPH a 30 µL de cada mezcla de incubación por punto de tiempo. La condición de incubación final estaba compuesta por 0,5 mg/mL de proteína microsomal, artículo de prueba/control positivo 1 µM, NADPH 2 mM. Las muestras de 0 minutos se prepararon mediante la adición de una alícuota de 30 µL de cada mezcla de incubación a 135 µL de reactivo de inactivación para precipitar las proteínas. Y luego se agregó una alícuota de 15 µL del sistema de regeneración de NADPH. A los 5, 15, 30 y 45 minutos, la reacción se detendrá mediante la adición de una solución fría de acetonitrilo que contenga un estándar interno. Las muestras tomadas en todos los puntos de tiempo se centrifugaron a 5000×g durante 15 minutos. Se toman 50 µL de sobrenadante en placas de ensayo de 96 pocillos preañadidas con 50 µL de agua ultrapura y luego se analizan mediante LC/MS/MS.

Las concentraciones de los artículos de prueba, los compuestos de control en las muestras se determinaron mediante el uso del método LC/MS/MS. El trazado de los cromatogramas y las integraciones del área de los picos se llevan a cabo por Analyst (AB Sciex).

En la determinación de la constante de eliminación *in vitro* (ke) de los compuestos de control, las relaciones de área de pico de analito/estándar interno se convertirán en porcentaje restante (%restante) con la siguiente ecuación:

$$\%Restante = \frac{\text{Relación entre el área del pico del analito y el IS en cada punto temporal}}{\text{Relación entre el área del pico del analito y el IS en t} = 0} \times 100\%$$

El CL_{int} de los microsomas se calculó usando la fórmula: $CL_{int\ (MIC)}$=0,693/$T_{1/2}$/mg de proteína microsómica por ml. La pendiente se midió mediante el logaritmo natural del porcentaje del compuesto residual y el tiempo, T1/2 se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$T_{1/2} = \frac{0{,}693}{-\ \text{inclinación}}$$

Los resultados de ejemplo se resumen en **la Tabla 10**.

Tabla 10. Valores de T1/2 y CL int de compuestos ilustrativos

Ejemplo	LM humano T1/2 (min)	Clint LM humano (uL/min/mg)
7A	88,7	15,63
7B	128,3	10,80
13	62,99	22,00
14A	74,25	18,67
15A	116,42	11,91
17	112,21	12,35
21	60,72	22,83
22	308,09	4,5
23	7938,23	0,17
24	56,24	24,64
29	49,64	27,92
30	81,46	17,01
35	242,29	5,72
37	113	12,27
38	188,78	7,34
45B	75,44	18,37
48	71,92	19,27
49	88,39	15,68
49A	71,69	19,33
50B	126,58	10,95
51B	172,03	8,06
53B	104,78	13,23
66B	97,49	14,22

67	75,7	18,31
102	46,56	29,77
122A	89,6	15,47
156	52,87	26,22
157	53,83	25,75

Permeabilidad celular Caco-2

La permeabilidad de los compuestos se evaluó usando líneas celulares Caco-2. La solución amortiguadora HBSS se utilizó como solución amortiguadora de transferencia. Se aplicaron soluciones de dosificación y receptoras apropiadas a las cámaras del donante y del receptor para iniciar el ensayo de transporte en las direcciones apical a basolateral (A a B) o basolateral a apical (B a A). Los compuestos se probaron a 10,0 µM en ausencia de inhibidor de p-gp bidireccionalmente por duplicado. Después de la incubación a 37°C durante 90 minutos, las muestras del donante y del receptor se analizaron mediante LC-MS/MS. El potencial de absorción intestinal se evaluó mediante el valor de P_{app} y la relación de eflujo.

Los resultados de ejemplo se resumen en **la Tabla 11**.

Tabla 11. Valores de Papp y relación de eflujo de compuestos ilustrativos

Ejemplo	Papp (10^{-6} cm·s^{-1}) A-B	Papp (10^{-6} cm·s^{-1}) B-A	Proporción de eflujo: Papp(B-A)/Papp(A-B)
21	0,71	47,38	66,99
23	0,46	37,64	82,67
25	2,57	62,31	24,22
33	0,39	46,52	120,68
49A	1,32	66,57	50,31
45B	7,27	5,65	0,78
48A	29,90	29,01	0,97
122A	27,4	45,31	1,65
BMS986165	0,98	55,12	56,50

BMS986165, Véase, PCT/CN2022/139649 (presentada el 16 de diciembre de 2022), Ejemplo 41.

Los compuestos de éster de ejemplo 45B, 48A y 122A tienen números de relación de eflujo más bajos que los compuestos de amida 21,23,25,33,49A y BMS986165, lo que los hace más fáciles de penetrar la barrera hematoencefálica.

Solubilidad cinética

Se agregan alícuotas de 8 µL de soluciones madre de compuesto de referencia y de prueba (10 mM/5 mM) en 792 µL de amortiguador de fosfato 100 mM pH 7,4. La concentración final de DMSO es del 1%. Los tubos de muestra se agitan durante 2 horas a 1000 rpm a temperatura ambiente. Las muestras se centrifugan a 12000 rpm durante 10 minutos para precipitar las partículas no

disueltas. Y transferir los sobrenadantes a un nuevo tubo o placa. Agregue 5 µL de muestras (no diluidas, diluidas 10 veces y diluidas 100 veces) y muestras de curva estándar a 95 µL de ACN que contiene IS para el análisis de LC-MS/MS.

Los resultados de ejemplo se resumen en **la Tabla 12**

Tabla 12. Valores de solubilidades cinéticas de compuestos ilustrativos

Ejemplo	Cinética Solubilidad_PBS7,4(µM)	Ejemplo	Cinética Solubilidad_PBS7,4(µM)
2	15,30	**27**	14,25
3	15,10	**29**	67,20
5	57,40	**30**	41,95
7	42,90	**31**	39,85
7A	52,14	**32**	62,20
7B	55,80	**32A**	25,50
8	18,55	**33**	59,35
9	60,02	**38**	37,20
9A	35,80	**43**	33,30
9B	45,35	**45B**	9,37
12	15,14	**46A**	8,16
13	11,18	**48A**	6,98
14A	45,46	**49**	83,05
15A	23,91	**49A**	45,5
19	22,70	**49B**	37,45
20	15,00	**50B**	7,23
21	57,20	**55A**	7,78
24	10,37	**122A**	10,3
25	43,00	**188**	1,01

Los compuestos de ejemplo de la invención mostraron una solubilidad ideal para un desarrollo adicional.

Estudios farmacocinéticos de Brian en ratas

Los perfiles farmacocinéticos de los artículos de prueba se evaluaron en ratas Sprague-Dawley en ayunas. Se diseñaron diferentes tipos de formulaciones para garantizar que los artículos de prueba se disolvieran completamente y no precipitaran en una dilución de SGF o FaSSIF 1:10. Típicamente, las ratas recibieron dosis de 3 mg/kg y 5 mg/kg por inyección intravenosa y sonda oral, respectivamente. El animal se sujetó manualmente en los puntos de tiempo designados, se recolectaron aproximadamente 150 µL de muestra de sangre a través de la vena yugular para el sangrado en serie en tubos K2EDTA. Las muestras de sangre se mantuvieron primero en hielo húmedo y se centrifugaron para obtener plasma (2000 g, 4ºC, 5 min) dentro de los 30 minutos

posteriores al muestreo. Anestesiar la rata con el vaporizador de isoflurano al 2%~3% y colocar su espalda sobre la mesa de operaciones. Extienda las extremidades del animal y fije las extremidades en la mesa de operaciones. Haga un corte a lo largo del esternón de aproximadamente 4 cm de largo, lo suficientemente bajo como para exponer el extremo del esternón. Exponer el corazón y usar una aguja de calibre 25 conectada con una jeringa de 20 ml llena de 20 ml de solución salina fría para perforar el ventrículo izquierdo. Mantenga la colocación de la aguja y empuje lentamente el émbolo de la jeringa para lavar el cerebro con solución salina. La perfusión finalizará en aproximadamente 2 minutos y luego sacará el cerebro del cuerpo con cuidado sin dañar el tejido. Secar el tejido sobre papel filtrado, que debe colocarse en hielo, y luego pesar el tejido cerebral y almacenarlo a -70 ºC y analizarlo por LC/MS/MS para su cuantificación. Los valores de los parámetros PK, que incluyen, entre otros, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) y el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta 24 horas (AUC0-24h) se determinaron utilizando el programa WinNonlin.

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos sistémicos en ratas Sprague-Dawley

Ejemplo	Estado final de la formulación	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)
26	solución	*iv*	3	1289	1,53
42	solución	*iv*	3	646	0,34
45B	solución	*iv*	3	1283	2,28
48A	solución	*iv*	3	1532	1,62
54A	solución	*iv*	2	1063	1,70
BMS986165	solución	*po*	5	4088	1,82

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos cerebrales en ratas Sprague-Dawley

Ejemplo	Estado final de la formulación	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/g)	AUC cerebral/AUC sistémica
26	solución	*iv*	3	1,99	140	0,11
42	solución	*iv*	3	0,25	1286	1,99
45B	solución	*iv*	3	2,23	1235	0,96
48A	solución	*iv*	3	2,04	288	0,19
54A	solución	*iv*	2	1,64	188	0,18
BMS986165	solución	*po*	5	7,85	82,6	0,02

Conclusión: Los ejemplos 26, 42, 45B, 48A y 54A mostraron una buena exposición cerebral en ratas.

Estudios farmacocinéticos de Brian en perros

Los perfiles farmacocinéticos de los artículos de prueba se evaluaron en perros Beagle. Se diseñaron diferentes tipos de formulaciones para garantizar que los artículos de prueba se disolvieran completamente y no precipitaran en una dilución de SGF o FaSSIF 1:10. El animal se retuvo manualmente en los puntos de tiempo designados, se recolectaron aproximadamente 500 µL de muestra de sangre a través de la vena cefálica en tubos K2EDTA. Las muestras de sangre se mantuvieron primero en hielo húmedo y se centrifugaron para obtener plasma (2000 g, 4ºC, 5 min) dentro de los 15 minutos posteriores al muestreo. El animal fue sacrificado con inhalación de propofol puro. Afeite el vello de la parte posterior de la cabeza y el cuello, y limpie la piel de la zona con yodo y etanol al 75%. Inyecte aproximadamente 4-5 L de solución salina de la arteria carótida para perfusión. El cerebro se recogió después de que el fluido de perfusión (solución salina) se aclarara gradualmente. Seque el tejido sobre papel filtrado en hielo y luego pese el tejido cerebral y guárdelo a -70ºC para su posterior análisis. Los valores de los parámetros PK, que incluyen, entre otros, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) y el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta 4 horas (AUC0-4h) se determinaron utilizando el programa WinNonlin.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos sistémicos en perros Beagle

Ejemplo	Estado final de la formulación	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)
45B	solución	*iv*	2	1759
50B	solución	*iv*	2	1367

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos cerebrales en perros Beagle

Ejemplo	Estado final de la formulación	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/g)	AUC cerebral/AUC sistémica
45B	solución	*iv*	2	1963	1,12
50B	solución	*iv*	2	1856	1,36

Conclusión: Los ejemplos 45B y 50B mostraron una buena exposición cerebral en perros.

Estudios farmacocinéticos en **ratones, ratas y perros:**

Los perfiles farmacocinéticos de los artículos de prueba se evaluaron en ratones en ayunas, ratas

Sprague-Dawley y perros Beagle. Después de la dosificación, se recolectaron muestras de sangre en cada punto de tiempo. Para el grupo de inyección IV, los puntos de tiempo se establecieron a 5, 15, 30 min y luego 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación. Para el grupo de sonda oral, los puntos de tiempo se establecieron en 15, 30 min y luego 1, 2, 4, 8 y 24 horas. La sangre se recogió en tubos debidamente etiquetados que contenían K_2EDTA como anticoagulante. El plasma se obtuvo dentro de 1 hora de la extracción de sangre por centrifugación a 8000×g y 4 °C durante 6 minutos, y luego se almacenó a -20 °C hasta que se analizó por LC/MS/MS para la cuantificación. Los valores de los parámetros PK, que incluyen, de modo no taxativo, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx), el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas (Tmáx) y el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta 24 horas (AUC0-24h) se determinaron utilizando el programa WinNonlin.

Tabla 17. Parámetros farmacocinéticos en perros Beagle por administración intravenosa

Ejemplo	Estado final de la formulación	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)
55A	solución	2	9980	3,64	3,52	0,678

Tabla 18. Parámetros farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley por administración intravenosa

Ejemplo	Estado final de la formulación	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)
7A	solución	1	317	0,84	53,17	3,3
49A	solución	2	904	1,04	38,17	2,2
55A	solución	3	3646	2,56	13,6	2,05

Tabla 19. Parámetros farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley por administración oral

Ejemplo	Estado final de la formulación	Dosis (mg/kg)	Cmáx (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/ml)	F(%)
7A	solución	10	31,3	4,91	258	8,1
49A	solución	10	74,2	3,14	418	9,25
55A	solución	5	409	2,67	2954	48,6

Tabla 20. Parámetros farmacocinéticos en ratones por administración intravenosa

Ejemplo	Estado final de la formulación	Dosis (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)

55A	solución	3	7599	2,57	6,57	0,819

Tabla 21. Parámetros farmacocinéticos en ratones por administración oral

Ejemplo	Estado final de la formulación	Dosis (mg/kg)	Cmáx (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/ml)	F(%)
55A	solución	5	2300	2,38	7494	59,2

Estudios farmacocinéticos de colon en ratones:

Los estudios farmacocinéticos se investigaron utilizando ratones Balb/c hembra para determinar la exposición en plasma y colon de los compuestos probados. Los compuestos se administraron mediante sonda oral en una formulación de 0,5% de Methocel (A4M) + 0,1% de Tween80 en agua a Balb/c MIC. Los animales se anestesiaron en los puntos de tiempo designados, se recolectaron muestras de plasma, tejido de colon y contenido colónico. Las muestras de tejido se homogeneizaron usando MeOH : PBS(1:1). Todas las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Los resultados de ejemplo se resumen en **la Tabla 22**

Tabla 22

Parámetros farmacocinéticos del colon de los ratones

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Plasma $T_{1/2}$ (h)	Plasma $T_{máx}$ (h)	Plasma $C_{máx}$ (ng/mL)	Plasma AUC_{0-24} (ng*h/mL)	Colon AUC_{0-24} (ng*h/mL)	Contenido de colon AUC_{0-24} (ng*h/mL)
7A	10	1,75	0,25	426	599	45772	1431730
49A	10	1,03	0,25	1344	1219	21308	1590537

Colitis de **ratones SCID por estudio farmacodinámico dirigido** por anti-CD40

Este estudio tuvo como objetivo obtener la farmacodinámica del artículo de prueba en el modelo de colitis mediante Anti-CD40 después de la administración oral. Ratones C.B17-SCID obtenidos de Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. A partir del Día -1 y continuando diariamente hasta el Día 4, los ratones (*n* = 10 por grupo) se dosificaron con 0 (control de vehículo), 15, 45 o 100 mg/kg de compuesto PO BID **7A** en vehículo que contenía 5% de DMSO, 65% de PEG400 y 30% de DDH_2O (v/v/v). Además, el día 0, 30 minutos después de la administración, se indujo colitis con una única inyección intraperitoneal de 200 µL de mAb anti-CD40 (BE0016-2, BioXcell) en DPBS, a los ratones del grupo Sham se les inyectó intraperitonealmente 200 µL de DPBS.

Cada ratón se puntuó diariamente para determinar las características patológicas, incluida la consistencia de las heces, la presencia de heces sanguíneas y la pérdida de peso corporal. Las puntuaciones individuales se combinaron para generar el Índice de Actividad de la Enfermedad

(DAI) que se calculó diariamente para cada ratón, la puntuación máxima fue de 12. El día 5, todos los animales se sacrificaron, se recolectó el colon para medir el índice de colon (peso, longitud y densidad).

En este estudio, se investigó el impacto del compuesto **7A** sobre la inflamación del colon *in vivo*. Nuestros resultados indicaron el efecto protector significativo del compuesto **7A** sobre la colitis inducida por Anti-CD40, como lo demuestra una reducción en la pérdida de peso corporal (**Figura 1. A**) y la puntuación DAI (**Figura 1. B**), mejoró la longitud del colon y el índice de peso (**Tabla 23**) en la colitis inmunológica en ratones.

Tabla 23. Índice de colon

Grupo	Peso del colon (mg)	Longitud del colon (cm)	Densidad del colon (mg/cm)
Simulado	193,20±5,68****	8,14±0,10****	23,79±0,80****
Vehículo	282,90±5,19	5,44±0,09	52,14±1,15
Compuesto 7A 15mpk PO BID	260,20±10,58	5,61±0,20	46,99±2,71
Compuesto 7A 45mpk PO BID	234,20±9,04****	6,34±0,13****	37,00±1,36****
Compuesto 7A 100mpk PO BID	208,40±5,53****	7,15±0,15****	29,23±0,91****

n = 10 ratones por grupo, los datos se muestran como valores medios ± SEM, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005, **** p<0,0001, versus vehículo, dos vías-ANOVA, prueba de Dunnet para comparaciones múltiples.

Colitis en ratones SCID por estudio farmacodinámico de transferencia de linfocitos T

Este estudio tuvo como objetivo obtener la farmacodinámica del artículo de prueba en el modelo de colitis por transferencia de linfocitos T después de la administración oral. Para la inducción de colitis, las células T $CD4^+$ vírgenes ($CD4^+CD44^{bajo}CD62L^{alto}$) se transfirieron adoptivamente de ratones Balb/c compatibles con MHC a receptores de C.B17-SCID. Los esplenocitos Balb/c se seleccionaron positivamente para las células T $CD4^+$ utilizando el kit de aislamiento de células T $CD4^+$ sin tratamiento previo de ratón (Cat #19765, STEMCELL), se transfirieron $1,5\times10^6$ células en un volumen de 100 µL de PBS a cada receptor mediante inyección i.v. en el Día 0. Ratones C.B17-SCID obtenidos de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. A partir del Día 0 y continuando diariamente hasta el Día 32, los ratones (n = 8 por grupo) se dosificaron con 0 (control de vehículo), 45 mg/kg PO BID del compuesto **7A** en un vehículo que contenía 5% de DMSO, 65% de PEG400 y 30% de DDH_2O (v/v/v).

Cada ratón se puntuó tres veces por semana para determinar las características patológicas, incluida la consistencia de las heces y la pérdida de peso corporal. Las puntuaciones individuales

se combinaron para generar el DAI, la puntuación máxima fue de 6. Al finalizar el estudio, se recolectó el colon para medir el índice de colon (peso, longitud y densidad), se vaciaron los contenidos fecales abiertos longitudinalmente a lo largo del borde mesentérico y se formó un Swiss-Roll desde el extremo proximal hasta el distal, se procesó en bloques incrustados en parafina para generar secciones de 5 µm de espesor para la tinción con hematoxilina y eosina (H&E). Los cortes se evaluaron de manera ciega y las puntuaciones histológicas se evaluaron en función de los siguientes parámetros: inflamación, defectos epiteliales, atrofia de cripta, displasia y el área afectada por displasia.

En el modelo adoptivo de colitis por transferencia de linfocitos T $CD4^+$ sin tratamiento previo, el grupo de control del modelo mostró una progresión de la enfermedad más grave, incluida una mayor pérdida de peso, puntuaciones DAI más altas y una relación peso/longitud del colon, daño histopatológico del colon más grave, infiltración de células inflamatorias y esplenomegalia. El compuesto **7A** administrado por vía oral dos veces al día alivió los síntomas de colitis, específicamente al inhibir la pérdida de peso relacionada con la enfermedad (**Figura 2. A**), las puntuaciones DAI (**Figura 2. B**), peso del colon, relación peso del colon/longitud del colon (**Tabla 24**) y cambios histopatológicos del colon (**Figura 4. B**). Además, el compuesto **7A** redujo significativamente el valor absoluto de las células Th1 y Th17 (**Figura 3. B-C**), y el valor porcentual de linfocitos T $CD4^+$ y linfocitos Th17 en sangre completa (**Figura 3. D-E**) y linfocitos T $CD4^+$ en tejido colónico (**Figura 4. A**).

Tabla 24. Índice de colon y bazo

Grupo	Peso del colon (mg)	Longitud del colon (cm)	Densidad del colon (mg/cm)	Índice de bazo (mg/g)
No sometido previamente a experimentación	166,21±10,03****	6,56±0,21	25,64±2,00****	1,63±0,12****
Vehículo	321,40±29,43	6,76±0,35	48,50±5,42	3,67±0,45
Compuesto 7A 45mpk PO BID	218,38±10,13**	7,94±0,32*	27,66±1,24****	3,08±0,36

n = 8 ratones por grupo, los datos se muestran como valores medios ± SEM, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005, **** p<0,0001, versus vehículo, dos vías-ANOVA, prueba de Dunnet para comparaciones múltiples.

La descripción del solicitante se describe en la presente en modalidades preferidas con referencia a las Figuras, en las que los números similares representan elementos iguales o similares. La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a «una modalidad», «una modalidad» o un lenguaje similar significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la modalidad está incluida en al menos una modalidad de la presente invención. Por lo

tanto, las apariciones de las frases "en una modalidad", "en una modalidad" y un lenguaje similar a lo largo de la presente memoria descriptiva pueden, pero no necesariamente, referirse a la misma modalidad.

Las características, estructuras o características descritas de la descripción del Solicitante pueden combinarse de cualquier modo adecuado en una o más modalidades. En la descripción, en la presente, se mencionan numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de las modalidades de la invención. Un experto en la técnica relevante reconocerá, sin embargo, que la composición y/o el método del Solicitante se pueden poner en práctica sin uno o más de los detalles específicos, o con otros métodos, componentes, materiales, etc. En otros casos, las estructuras, materiales u operaciones conocidas no se muestran o describen en detalle para evitar oscurecer aspectos de la descripción.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Si bien también se pueden utilizar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para llevar a la práctica o analizar la presente descripción, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos. Los métodos mencionados en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden que sea lógicamente posible, además de un orden particular descrito.

Incorporación por referencia

En la presente descripción se han hecho referencias y citas a otros documentos, tales como patentes, solicitudes de patente, publicaciones de patente, revistas, libros, artículos, contenidos web. Todos estos documentos se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad para todos los fines. Cualquier material, o parte del mismo, que se incorpore como referencia en la presente, pero que entre en conflicto con las definiciones, declaraciones u otro material de divulgación existente establecido explícitamente en la presente, solo se incorpora en la medida en que no surja ningún conflicto entre ese material incorporado y el material de la presente divulgación. En el caso de un conflicto, el conflicto debe resolverse a favor de la presente descripción como la descripción preferida.

Equivalentes

Se pretende que los ejemplos representativos ayuden a ilustrar la invención, y no se pretende ni se debe interpretar que limiten el alcance de la invención. De hecho, varias modificaciones de la invención y muchas modalidades adicionales de la misma, además de las mostradas y descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir del contenido completo de este documento, incluidos los ejemplos y las referencias a la literatura científica y de patentes incluidas en la presente. Los ejemplos contienen información adicional importante, ejemplificación y orientación que se pueden adaptar a la práctica de esta invención en sus diversas modalidades y equivalentes de la misma.