(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 029 866**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2020 PCT/EP2020/085905**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021 WO21122415**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2020 E 20823813 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025 EP 4077334**

(54) Título: **Derivados de furoindazol**

(30) Prioridad:

19.12.2019 EP 19217856

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2025

(73) Titular/es:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.00%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE

(72) Inventor/es:

PANKNIN, OLAF;
SACHER, FRANK;
SCHMIDT, NICOLE;
LANGER, GERNOT;
NOWAK-REPPEL, KATRIN;
NUBBEMEYER, REINHARD;
PILARI, SABINE;
ROTTMANN, ANTJE;
MIYATAKE, ONDOZABAL, HIDEKI;
SIEBENEICHER, HOLGER;
TER LAAK, ANTONIUS y
CERNECKA, HANA

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de furoindazol

La presente invención cubre compuestos de furoindazol de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, procedimientos para preparar dichos compuestos, compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para fabricar composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades renales inflamatorias, enfermedades inflamatorias del hígado como enfermedades del hígado graso no alcohólicas, alcohólicas y tóxicas, enfermedades pulmonares como asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos por dolor neuropático e inflamatorio.

ANTECEDENTES

La presente invención cubre compuestos de furoindazol de fórmula general (I) que son antagonistas del receptor 84 acoplado a proteína G (también conocido como GPR84). La relevancia de GPR84 para la enfermedad humana se ha descripto y estudiado en varias publicaciones.

Los ácidos grasos libres de cadena media (MCFFA) son ácidos grasos con colas de 6 a 12 carbonos y pueden activar GPR84 (Wang J *et al.*, J. Biol. Chem. 10 de noviembre de 2006, 281 (45): 34457–64). Hay dos fuentes de AG para el metabolismo animal, los AG derivados exógenamente (dietéticos) y los AG sintetizados endógenamente. La biosíntesis de este último es catalizada por FASN. Los MCFFA estimulan la liberación de IL6 de los fibroblastos (Smith y Tasi, Nat. Prod. Rep. 2007 Oct, 24 (5): 1041–72) y el ácido mirístico aumenta los niveles de IL6 e IL8 en el músculo liso arterial coronario humano (HCASM) y en las células endoteliales (HCEC) (Soto–Vaca A. *et al.*, J. Agric. Food Chem. 23 de octubre de 2013, 61 (42): 10074–9).

El GPR84 pertenece al grupo de receptores de ácidos grasos libres (FFA) (Wang J. et. al, J. Biol. Chem. 10 de noviembre de 2006, 281 (45): 34457–64). El grupo de receptores FFA consta de 4 GPCR (FFA1–FFA2) y los nuevos miembros GPR42 y GPR84. Los receptores de FFA están implicados en procesos biológicos tales como los receptores de función inmunológica y metabólica (Wang J. et. al., J. Biol. Chem. 10 de noviembre de 2006, 281 (45): 34457–64).

A diferencia de todos los demás receptores de FFA que tienen un patrón de expresión más amplio, el GPR84 se describe como expresión principalmente en diversas poblaciones de leucocitos y adipocitos (Wang J. *et al.*, J. Biol. Chem. 2006 10 de noviembre, 281 (45): 34457–64; Lattin JE *et al.*, Immunome Res. 29 de abril de 2008, 4: 5; Nagasaki H. *et al.*, FEBS Lett. 17 de febrero de 2012, 586 (4): 368–72).

La activación de GPR84 promueve una respuesta celular fibrótica e inflamatoria integral, ejercida por una migración de macrófagos y neutrófilos mejorada, una polarización de macrófagos proinflamatorios M1 anunciada y una respuesta y secreción de citocinas inflamatorias clave tales como IL1 beta y TNF alfa (Gagnon L. *et al.*, Am. J. Pathol. mayo de 2018, 188 (5): 1132–1148; Muredda L. *et al.*, Arch. Physiol. Biochem. mayo de 2018, 124 (2): 97–108; Huang Q. *et al.*, Dev. Comp. Immunol. 2014, 45(2): 252–258). Sobre la base de la participación de GPR84 en la respuesta celular inflamatoria y fibrótica, se sostiene que varias enfermedades son dependientes de GPR84.

El GPR84 como proteína asociada a la microglia se expresa en condiciones neuroinflamatorias y se describe como un objetivo potencial para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Bouchard C. *et al.*, Glia junio de 2007, 55 (8): 790–800) y para endometriosis asociada y dolor inflamatorio (Sacher F. *et al.* 2018, Conference Abstract SRI 2018). Además, la inhibición de la actividad y/o la desactivación del GPR84 también son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático en varios modelos preclínicos (Roman *et al.* 2010, 7th Forum of European Neuroscience (FENS)).

Se ha demostrado la relevancia del GPR84 para las enfermedades inflamatorias del riñón en experimentos con ratones knockout–Gpr84 o antagonistas del GPR84 en modelos de fibrosis renal y en modelos para enfermedades inflamatorias del hígado tales como las enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico (Puengel *et al.* 2018, Congreso Internacional del Hígado (ILC) 2018 de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL); Thibodeau JF *et al.* 2018, 51ª Reunión y Exposición Anual de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN): Semana del Riñón 2018).

Como se describió anteriormente para macrófagos y monocitos, los cambios inflamatorios en el tejido adiposo mejoran la expresión de GPR84 en los adipocitos y la modulación del GPR84 regula las capacidades de respuesta inmune de los adipocitos (Muredda *et al.*, Archives of Physiology and Biochemistry 2017 Aug, 124 (2): 1–12) lo que indica la relevancia de GPR84 en trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos tales como

el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo I y tipo II y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) a través de la normalización de la inflamación del tejido adiposo.

También se describió a la regulación de la actividad de los neutrófilos y a la inflamación general por GPR84 como relevante para enfermedades pulmonares tales como el asma, la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Nguyen *et al*. 2018; Annual Congress Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA 2018); Saniere L. *et al*. 2019; Conferencia Internacional 2019 de la American Thoracic Society (ATS)).

Se conocen pocos compuestos como antagonistas de GPR84, por ejemplo, las solicitudes de patente WO2013092791 y WO2014095798 divulgan dihidropirimidinoisoquinolinonas que tienen actividad como antagonistas de GPR84. Dichos compuestos encuentran utilidad en varias aplicaciones terapéuticas que incluyen afecciones inflamatorias.

Las solicitudes de patente WO2015197550 y WO2016169911 divulgan dihidropiridoisoquinolinonas relacionadas como antagonistas de GPR84.

La solicitud de patente WO2018161831 divulga hidrógenofosfatos de dibenzoannuleno como antagonistas de GPR84.

La solicitud de patente WO2009023773 divulga inhibidores de galactoquinasa que se identificaron por medio de un enfoque de detección de alto rendimiento. Entre los éxitos identificados se encuentran dos compuestos de furoindazol.

La solicitud de patente US20090163545 divulga compuestos para alterar la vida útil de organismos eucariotas que se identificaron por medio de un enfoque de detección fenotípico de alto rendimiento basado en células. Entre los éxitos identificados se encuentran dos compuestos de furoindazol.

Las solicitudes de patente US6245796B1, WO2001083487 y WO2011071136 divulgan derivados aromáticos de pirrol o pirazol tricíclicos tales como los ligandos 5–HT2c.

La solicitud de patente WO2016085990 divulga compuestos que inhiben la actividad de la serina hidroximetiltransferasa 2 que se identificaron por medio de un enfoque de detección de alto rendimiento. Entre los resultados identificados se encuentran nueve compuestos de furoindazol.

La solicitud de patente WO2019084271 divulga compuestos que inhiben el dominio asociado de poli (A) ARN polimerasa no canónico que contiene la proteína 5 (PAPD5) que se origina a partir de diversas clases de compuestos que se identificaron por medio de un enfoque de detección de alto rendimiento. Entre los resultados identificados se encuentran ocho compuestos de furoindazol.

Sin embargo, el estado de la técnica no describe los compuestos de furoindazol de fórmula general (I) de la presente invención como se describen y definen en el presente documento.

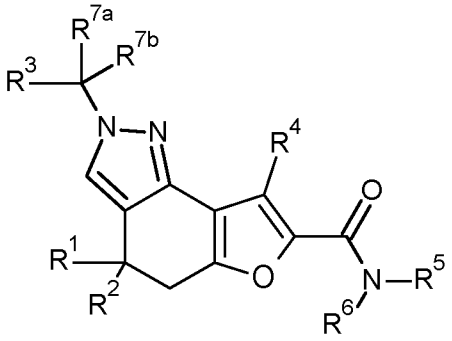
Actualmente, se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto sorpresivamente que los compuestos de la presente invención son antagonistas eficaces de GPR84 humano y se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio.

Cualquier referencia a procedimientos de tratamiento en la siguiente descripción debe entenderse como compuestos para su uso en dichos procedimientos. Sin embargo, dichos compuestos no forman parte de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la cual:

R^1 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

R^2 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4 o cicloalquilo–C_3–C_6;

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4), cicloalquilo–C_3–C_6, haloalquilo–C_1–C_4, halocicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3), (heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3) o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3), donde dichos grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9, o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo o grupo que contiene heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, y que puede estar opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio, o alquilo–C_1–C_4;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio, o alquilo–C_1–C_4;

R^3 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, cicloalquil–C_3–C_6–(alquilo–C_1–C_3)–, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)–, o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 5 a 6 miembros, fenilo, o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, o haloalcoxi–C_1–C_3;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, o heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 5 a 6 miembros;

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4 o fenilo;

R^{13} representa alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4), alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, cicloalquilo–C_3–C_6, o fenilo, donde dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo–C_1–C_4– o hidroxi y dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, o haloalcoxi–C_1–C_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

DEFINICIONES

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes. Se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables.

El término “opcionalmente sustituido” significa que el número de sustituyentes puede ser igual o distinto de cero. A menos que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos por cuantos sustituyentes opcionales sea posible acomodar reemplazando un átomo de hidrógeno por un sustituyente distinto de hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Comúnmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando están presentes, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

Tal como se usa en la presente, el término “uno o más”, por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, significa 1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, incluso más particularmente 1 o 2.

Tal como se usa en la presente, un sustituyente oxo representa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono a través de un doble enlace.

En caso de que un sustituyente compuesto esté conformado por más de una parte, por ejemplo (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4), es posible que una parte dada esté en cualquier posición adecuada de dicho sustituyente compuesto, es decir la parte alcoxi–C_1–C_4 puede estar unida a cualquier átomo de carbono de la parte alquilo–C_1–C_4 de dicho grupo (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4)–. Un guion al principio o al final de dicho sustituyente compuesto indica el punto de unión de dicho sustituyente compuesto con el resto de la molécula. En caso de que un anillo, que comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre por ejemplo, esté sustituido con un sustituyente, es posible que dicho sustituyente esté unido en cualquier posición adecuada de dicho anillo, ya sea que esté unido a un átomo de carbono adecuado y/o a un heteroátomo adecuado.

El término “que comprende”, cuando se usa en la memoria descriptiva, incluye “que consiste en”.

Si dentro del presente texto cualquier ítem se indica como “tal como se menciona en la presente”, significa que puede estar mencionado en cualquier lugar del presente texto.

Los términos mencionados en el presente texto tienen los siguientes significados:

El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término “alquilo–C_1–C_4” significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, que tiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*–butilo, isobutilo, *ter*–butilo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, o 3 átomos de carbono (“alquilo–C_1–C_3”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono (“alquilo–C_1–C_2”), por ejemplo un grupo metilo o etilo.

El término “hidroxialquilo–C_2–C_4” significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, en el cual el término “alquilo–C_2–C_4” se define anteriormente, y en el cual un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxi, por ejemplo un grupo 1–hidroxietilo, 2–hidroxietilo, 3–hidroxipropilo, 2–hidroxipropilo, 1–hidroxipropilo, 1–hidroxipropan–2–ílo, 2–hidroxipropan–2–ílo, 3–hidroxi–2–metil–propilo, 2–hidroxi–2–metil–propilo, 1–hidroxi–2–metil–propilo.

El término “haloalquilo–C_1–C_4” significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, en el cual el término “alquilo–C_1–C_4” es como se definió anteriormente, y en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalquilo–C_1–C_4 es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2–fluoroetilo, 2,2–difluoroetilo, 2,2,2–trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3–trifluoropropilo o 1,3–difluoropropan–2–ilo.

El término "alcoxi–C_1–C_4" significa un grupo lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula (alquilo–C_1–C_4)–O–, en la cual el término "alquilo–C_1–C_4" es como se definió anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*–propoxi, isopropoxi, *n*–butoxi, *sec*–butoxi, isobutoxi, o *ter*–butoxi.

El término "haloalcoxi–C_1–C_4" significa un grupo alcoxi–C_1–C_4 lineal o ramificado, saturado, monovalente, tal como se definió anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalcoxi–C_1–C_4 es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi o pentafluoroetoxi.

El término "cicloalquilo–C_3–C_6" significa un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico, que contiene 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo–C_3–C_6"). Dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "halocicloalquilo–C_3–C_6" significa un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico en el cual el término "halocicloalquilo–C_3–C_6" es como se definió anteriormente, y en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor.

El término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un heterociclo monocíclico saturado con 4, 5 o 6 átomos anulares en total, que contiene uno o dos heteroátomos anulares idénticos o diferentes de la serie N, O y S, siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo puede ser, sin limitaciones, un anillo de 4 miembros, tal como azetidinilo, oxetanilo o tietanilo, por ejemplo; o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, 1,3–dioxolanilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1–dioxidotiolanilo, 1,2–oxazolidinilo, 1,3–oxazolidinilo o 1,3–tiazolidinilo, por ejemplo; o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3–dioxanilo, 1,4–dioxanilo o 1,2–oxazinanilo, por ejemplo.

Particularmente, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, tal como se definió anteriormente, que contiene un átomo anular de nitrógeno u oxígeno y opcionalmente otro heteroátomo anular de la serie: N, O, S. Más particularmente, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" significa un heterociclo monocíclico saturado con 5 o 6 átomos anulares en total, que contiene un átomo anular de nitrógeno u oxígeno y opcionalmente otro heteroátomo anular de la serie: N, O.

El término "heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo" significa un heterociclo bicíclico con 8, 9 o 10 átomos anulares en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos anulares adyacentes, y en el cual la parte "heterocicloalquilo" contiene uno o dos heteroátomos anulares idénticos o diferentes de la serie: N, O y/o S, y el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico que tiene 5 o 6 átomos anulares (un grupo "heteroarilo de 5 a 6 miembros"), que contiene al menos un heteroátomo anular y opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos anulares adicionales de la serie N, O y/o S; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo fusionado esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

El término "heteroespirocicloalquilo" significa un heterociclo bicíclico saturado con 6, 7, 8, 9, 10 o 11 átomos anulares en total, en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono anular común, donde el "heteroespirocicloalquilo" contiene uno o dos heteroátomos anulares idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; siendo posible que dicho grupo heteroespirocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro, o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaspiro[2.3]hexilo, azaspiro[3.3]heptilo, oxaazaspiro[3.3]heptilo, tiaazaspiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxazaspiro[5.3]nonilo, oxazaspiro[4.3]octilo, azaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro [5.5]undecilo, diazaspiro[3.3]heptilo, tiazaspiro[3.3]heptilo, tiazaspiro[4.3]octilo, azaspiro[5.5]undecilo, o uno de los otros andamiajes homólogos tales como spiro[3.4]–, spiro[4.4]–, spiro[2.4]–, spiro[2.5]–, spiro[2.6]–, spiro[3.5]–, spiro[3.6]–, spiro[4.5]– y spiro[4.6]–.

El término "heteroarilo" significa un anillo monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 8, 9 o 10 átomos anulares (un grupo "heteroarilo de 5 a 10 miembros"), particularmente 5, 6, 9 o 10 átomos anulares, que contiene al menos un heteroátomo anular y opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos anulares adicionales de la serie: N, O y/o S, y que se une a través de un átomo de carbono anular u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno anular (si la valencia lo permite).

Dicho grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, tal como, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros, tal como, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo o triazinilo; o un grupo heteroarilo tricíclico, tal como, por ejemplo, carbazolilo, acridinilo o fenazinilo; o un grupo heteroarilo de 9 miembros, tal como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo o purinilo; o un grupo heteroarilo de 10 miembros, tal como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o pteridinilo.

En general, y a menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo incluyen todas las posibles formas isoméricas de ellos, por ejemplo: tautómeros e isómeros posicionales con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Por ende, para algunos ejemplos ilustrativos no restrictivos, el término "piridinilo" incluye piridin–2–ilo, piridin–3–ilo y piridin–4–ilo; o el término "tienilo" incluye tien–2–ilo y tien–3–ilo.

Particularmente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo.

El término "C_1–C_6", tal como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo–C_1–C_6", "haloalquilo–C_1–C_6", "hidroxialquilo–C_1–C_6", "alcoxi–C_1–C_6" o "haloalcoxi–C_1–C_6" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Además, tal como se usa en la presente, el término "C_3–C_8", según se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo–C_3–C_8", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 8, es decir 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Cuando se proporciona un rango de valores, dicho rango comprende cada valor y subrango dentro de dicho rango.

Por ejemplo:

"C_1–C_6" comprende C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1–C_6, C_1–C_5, C_1–C_4, C_1–C_3, C_1–C_2, C_2–C_6, C_2–C_5, C_2–C_4, C_2–C_3, C_3–C_6, C_3–C_5, C_3–C_4, C_4–C_6, C_4–C_5 y C_5–C_6;

"C_2–C_6" comprende C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2–C_6, C_2–C_5, C_2–C_4, C_2–C_3, C_3–C_6, C_3–C_5, C_3–C_4, C_4–C_6, C_4–C_5 y C_5–C_6;

"C_3–C_{10}" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3–C_{10}, C_3–C_9, C_3–C_8, C_3–C_7, C_3–C_6, C_3–C_5, C_3–C_4, C_4–C_{10}, C_4–C_9, C_4–C_8, C_4–C_7, C_4–C_6, C_4–C_5, C_5–C_{10}, C_5–C_9, C_5–C_8, C_5–C_7, C_5–C_6, C_6–C_{10}, C_6–C_9, C_6–C_8, C_6–C_7, C_7–C_{10}, C_7–C_9, C_7–C_8, C_8–C_{10}, C_8–C_9 y C_9–C_{10};

"C_3–C_8" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3–C_8, C_3–C_7, C_3–C_6, C_3–C_5, C_3–C_4, C_4–C_8, C_4–C_7, C_4–C_6, C_4–C_5, C_5–C_8, C_5–C_7, C_5–C_6, C_6–C_8, C_6–C_7 y C_7–C_8;

"C_3–C_6" comprende C_3, C_4, C_5, C_6, C_3–C_6, C_3–C_5, C_3–C_4, C_4–C_6, C_4–C_5 y C_5–C_6;

"C_4–C_8" comprende C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4–C_8, C_4–C_7, C_4–C_6, C_4–C_5, C_5–C_8, C_5–C_7, C_5–C_6, C_6–C_8, C_6–C_7 y C_7–C_8;

"C_4–C_7" comprende C_4, C_5, C_6, C_7, C_4–C_7, C_4–C_6, C_4–C_5, C_5–C_7, C_5–C_6 y C_6–C_7;

"C_4–C_6" comprende C_4, C_5, C_6, C_4–C_6, C_4–C_5 y C_5–C_6;

"C_5–C_{10}" comprende C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5–C_{10}, C_5–C_9, C_5–C_8, C_5–C_7, C_5–C_6, C_6–C_{10}, C_6–C_9, C_6–C_8, C_6–C_7, C_7–C_{10}, C_7–C_9, C_7–C_8, C_8–C_{10}, C_8–C_9 y C_9–C_{10};

"C_6–C_{10}" comprende C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6–C_{10}, C_6–C_9, C_6–C_8, C_6–C_7, C_7–C_{10}, C_7–C_9, C_7–C_8, C_8–C_{10}, C_8–C_9 y C_9–C_{10}.

Tal como se usa en la presente, el término "grupo saliente" significa un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química como especie estable, llevándose con él los electrones de enlace. En particular, dicho grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: haluro, en particular fluoruro, cloruro, bromuro o ioduro, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4–metilfenil)sulfonil]oxi, [(4–bromofenil)sulfonil]oxi, [(4–nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2–nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4–isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6–triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6–trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4–*ter*–butil-fenil)sulfonil]oxi y [(4–metoxifenil)sulfonil]oxi.

Es posible que los compuestos de la formula general (I) existan como variantes isotópicas. Por lo tanto, la invención incluye una o más variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I), particularmente compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio.

Se define "variante isotópica" de un compuesto o un reactivo como un compuesto que presenta una proporción natural de uno o más de los isótopos que lo constituyen.

Se define "variante isotópica del compuesto de la formula general (I)" como un compuesto de la formula general (I) que presenta un proporción antinatural de uno o más de los isótopos que lo constituyen.

La expresión "proporción antinatural" significa una proporción de dicho isótopo más elevada que su abundancia natural. Las abundancias naturales de los isótopos que se aplicarán en este contexto se describen en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217–235, 1998.

Ejemplos de dichos isótopos incluyen isótopos estables y radioactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e iodo, como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente.

Con respecto al tratamiento o la profilaxis de los trastornos aquí especificados, las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio ("compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio"). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en la cual se incorporan uno o más isótopos radioactivos, como ^{3}H o ^{14}C, son útiles, por ejemplo, en estudios de distribución tisular de fármacos o sustratos. Se prefieren estos isótopos en particular debido a la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isótopos emisores de positrones, como ^{18}F o ^{11}C, pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de imágenes in vivo. Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio y ^{13}C pueden usarse en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios clínicos o preclínicos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) normalmente pueden prepararse usando los procedimientos conocidos para un experto en la técnica, como los descritos en los esquemas y ejemplos aquí incluidos, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivos, preferentemente un reactivo que contenga deuterio. Según los sitios de deuteración deseados, en algunos casos, el deuterio de D_2O puede incorporarse directamente a los compuestos o a los reactivos que son útiles para sintetizar tales compuestos. El gas de deuterio también es un reactivo útil para incorporar deuterio a las moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una vía rápida para la incorporación de deuterio. Los catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia del gas de deuterio pueden usarse para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Hay una variedad de reactivos deuterados y elementos básicos sintéticos disponibles en el mercado, que comercializan empresas como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, Estados Unidos; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, Estados Unidos.

Se define "compuesto de la formula general (I) que contiene deuterio" se define como un compuesto de la formula general (I), en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de deuterio, y en el que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de aproximadamente 0,015%. En particular, en un compuesto de la fórmula general (I) que contiene deuterio, la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%, preferentemente mayor que 90%, 95%, 96% o 97%, e incluso preferentemente mayor que 98% o 99% en las posiciones mencionadas. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otra posición deuterada.

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio a un compuesto de la fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (como por ejemplo, acidez [C. L. Perrin, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicidad [C. L. Perrin *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], lipofilicidad [B. Testa *et al.*, Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) y el perfil metabólico de la molécula, y puede ocasionar cambios en la relación entre el compuesto de origen y los metabolitos, o en las cantidades de los metabolitos formados. Tales cambios pueden generar ciertas ventajas terapéuticas y, por consiguiente, pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Se han informado índices reducidos de metabolismo y de conmutación metabólica, en los que el índice de metabolitos cambia (A. E. Mutlib *et al.*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco de origen y en los metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, la tolerabilidad y la eficacia del compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico, y potencia la formación del metabolito buscado (por ejemplo, Nevirapine: A. M. Sharma *et al.*, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib *et al.*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es reducir el índice de depuración sistémica. Como resultado, aumenta la semivida biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos más bajos y niveles mínimos más altos. Esto podría derivar en efectos secundarios menores y una mayor eficacia, según la relación particular entre la farmacocinética y la farmacodinámica del compuesto. ML–337 (C. J. Wenthur *et al.*, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun *et al.*, WO2012/112363) son ejemplos de este efecto deutérico. Sin embargo, se han informado otros casos en los que los índices metabólicos más bajos derivaron en un aumento de la exposición del fármaco sin cambiar el índice de depuración sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider *et al.*, Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais *et al.*, J.

Med. Chem., 2009, 52, 7993). Es posible que los fármacos deuterados que muestran este efecto hayan disminuido los requisitos de dosificación (por ejemplo, una cantidad menor de dosis o una dosificación más baja para obtener el efecto deseado) o hayan generado cargas menores de metabolitos.

Un compuesto de la formula general (I) puede tener múltiples sitios de ataque potenciales para el metabolismo. Con el fin de optimizar los efectos antes descritos sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio y con un cierto patrón de uno o más intercambios deuterio–hidrógeno. En particular, los átomos de deuterio de los compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio se fijan a un átomo de carbono o se ubican en esas posiciones del compuesto de la fórmula general (I), que son sitios de ataque para metabolizar enzimas como, por ejemplo, citocromo P_{450}.

Las formas plurales de los compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares aquí utilizados se refiere a un solo compuesto, sal, hidrato, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

Los términos "compuesto estable' o "estructura estable" se refieren a un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención contienen, de manera opcional, uno o más centros asimétricos según la ubicación y la naturaleza de los varios sustituyentes deseados. Es posible que haya uno o más átomos de carbono asimétricos en la configuración (R) o (S), lo que puede derivar en mezclas racémicas en el caso de un centro asimétrico único, y en mezclas diastereoméricas en el caso de centros asimétricos múltiples. En ciertas instancias, es posible que también haya asimetría debido a la rotación limitada en relación a un enlace dado, por ejemplo, el enlace central adyacente a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos específicos.

Los compuestos preferidos son aquellos que generan la actividad biológica más deseable. Los isómeros o estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o las mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención también están incluidos en el ámbito de aplicación de la presente invención. La purificación y la separación de estos materiales pueden realizarse mediante procedimientos estándar conocidos en la técnica.

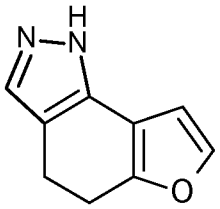
Los isómeros preferidos son aquellos que generan la actividad biológica más deseable. Estos isómeros separados, puros o parcialmente purificados, o las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención también están incluidos en el ámbito de aplicación de la presente invención. La purificación y la separación de estos materiales pueden realizarse mediante procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse a través de la resolución de las mezclas racémicas según los procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo(a) o una formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos adecuados son el tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas o químicas aplicando procedimientos conocidos en técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Luego los ácidos o bases ópticamente activos son liberados de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC que usan una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de manera óptima para maximizar la separación de enantiómeros. Las columnas de HPLC adecuadas que usan una fase quiral están disponibles en el mercado, como las fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras opciones que se utilizan de manera rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles. De igual modo, los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse mediante síntesis quirales usando materiales iniciales ópticamente activos.

Para distinguir los diferentes tipos de isómeros, hay otra referencia sobre el tema en IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11–30, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos presentes en dicha invención como estereoisómeros únicos, o como una combinación de los estereoisómeros mencionados, por ejemplo, isómeros (R) o (S), en cualquier proporción. Para aislar un estereoisómero único, por ejemplo, un enantiómero único o un diastereómero único, de un compuesto de la presente invención, se puede aplicar cualquier procedimiento de avanzada apropiado como cromatografía, especialmente cromatografía quiral.

Además, es posible que los compuestos de la presente invención existan como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una fracción de indazol puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso como una combinación de cualquier cantidad de dos tautómeros, a saber:



Tautómero 1H



Tautómero

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de dicha invención como tautómeros únicos, o como una combinación de los tautómeros mencionados en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N–óxidos, así definidos porque al menos un átomo de nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los N–óxidos posibles.

La presente invención también comprende formas útiles de los compuestos de dicha invención, como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, o coprecipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato o solvato, donde los compuestos de la presente invención contienen solventes polares, en particular agua, metano o etanol, por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. Es posible que la cantidad de solventes polares, en particular agua, existan en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, es posible que sean hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta, etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye la totalidad de tales hidratos o solvatos.

Por otra parte, es posible que los compuestos de la presente invención existan como formas libres, por ejemplo, como una base libre, un ácido libre, un zwitterión, o una sal. Esta puede ser cualquier sal, una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable que se use habitualmente en farmacia o, por ejemplo, que se use para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

El término “sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida orgánica o inorgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al*. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1–19.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención que contenga un átomo de nitrógeno de cadena o de anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico o un “ácido mineral”, como ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo; o con un ácido inorgánico, como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2–(4–hidroxibenzoil)–benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3–hidroxi–2–naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3–fenilpropiónico, piválico, 2–hidroxietanesulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, metanosulfónico, 2–naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D–glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, o tiociánico, por ejemplo.

Por otra parte, otra sal farmacéuticamente aceptable y adecuada de un compuesto de la presente invención, que es suficientemente ácida, es una sal metálica alcalina, por ejemplo, de sodio o de potasio; una sal metálica alcalinotérrea, por ejemplo, de calcio, de magnesio o de estroncio; una sal de aluminio o zinc; o una sal amoniacal derivada de amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria con 1 a 20 átomos de carbono, como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibenzilamina, *N*–metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2–etilenediamina, *N*–metilpiperidina, *N*–metil–glucamina, *N,N*–dimetil–glucamina, *N*–etil–glucamina, 1,6–hexanediamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2–amino–1,3–propanediol, 3–amino–1,2–propanediol, 4–amino–1,2,3–butanetriol, o una sal con ion amonio cuaternario con 1 a 20 átomos de carbono, como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*–propil)amonio, tetra(*n*–butil)amonio, *N*–bencil–*N,N,N*–trimetilamonio, colina o benzalconio.

Los expertos en la técnica también reconocerán que es posible preparar las sales de adición ácidas de los compuestos declarados mediante la reacción de dichos compuestos con el ácido orgánico o inorgánico apropiado mediante cualquiera de los distintos procedimientos conocidos. Opcionalmente, se preparan sales

alcalinas y sales metálicas alcalinotérreas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con la base apropiada aplicando diversos procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de dicha invención como sales únicas, o como una combinación de dichas sales en cualquier proporción.

En este texto y en particular en la "Sección experimental", para la síntesis de los productos intermedios y de los ejemplos de compuestos de la presente invención, cuando se dice que un compuesto es una forma salina con la base o el ácido correspondiente, la composición estequiométrica exacta de la forma salina mencionada obtenida mediante el respectivo proceso de preparación o purificación se desconoce en la mayoría de los casos.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos de los nombres químicos o fórmulas estructurales relativas a sales, como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por ejemplo, se refieren a una forma salina, y la estequiometría de dicha forma salina no se especifica.

De manera análoga, esto se aplica a los casos en los cuales los productos intermedios, o los ejemplos de compuestos de síntesis, o las sales derivadas se obtuvieron mediante los procesos de preparación o purificación antes descritos, como solvatos o hidratos cuya composición estequiométrica (si se definió) es desconocida.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de dicha invención, ya sea como polimorfo único o como una combinación de uno o más polimorfos en cualquier proporción.

Por otra parte, la presente invención también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" aquí utilizado designa compuestos que, en sí mismos, pueden ser biológicamente activos o inactivos pero se convierten (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de conformidad con la invención durante su tiempo de permanencia en el organismo.

De acuerdo con una segunda forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

R^2 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4 o cicloalquilo–C_3–C_6;

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, cicloalquilo–C_3–C_6, haloalquilo–C_1–C_4, halocicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 3 a 6 miembros, (heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9, o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, que opcionalmente contiene un heteroátomo o grupo que contiene heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, y que puede estar opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o alquilo–C_1–C_4;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o alquilo–C_1–C_4;

R^8 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo– de 5 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3 o haloalcoxi–C_1–C_3;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–;

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4 o fenilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

De acuerdo con una tercera forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

R^2 representa hidrógeno o alquilo–C_1–C_4; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4 o cicloalquilo–C_3–C_6;

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, heteroespirocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3), (heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroarilo–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9, o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido, una vez con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^3 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6 cicloalquil–C_3–C_6–(alquilo–C_1–C_3)–, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, haloalquilo–C_1–C_4 o alcoxi–C_1–C_3;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–;

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4;

R^{13} representa alquilo–C_1–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4)–, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, cicloalquilo–C_3–C_6 o fenilo, donde dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

De acuerdo con una cuarta forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo;

R^2 representa hidrógeno o metilo; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R^3 representa ciclopropilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, metilo, haloalquilo–C_1 o ciclopropilo;

R^5 representa hidrógeno;

R^6 representa metoxi–etilo, heteroarilo de 5 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, heterospirocicloalquil–metilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^3 representa fluoro, cloro, alquilo–C_1–C_2, trifluorometilo, alcoxi–C_1–C_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa fluoro, cloro, alquilo–C_1–C_3, trifluorometilo, ciclopropilo u oxo;

R^{10} representa alquilo–C_1–C^4 o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–metilo;

R^{12} representa metilo;

R^{13} representa metilo, metoximetilo, etilo–(C=O)–, ciclopropilo o fenilo, donde dicho grupo ciclopropilo está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

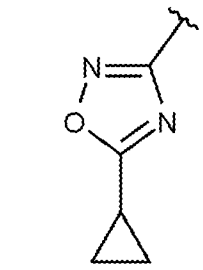
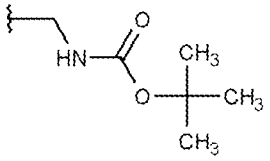
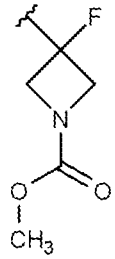
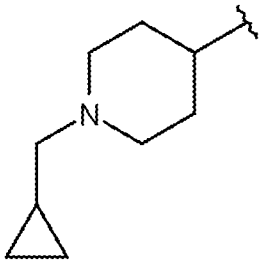
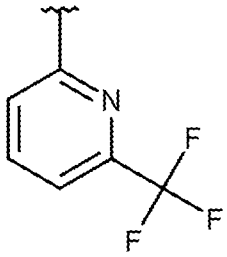
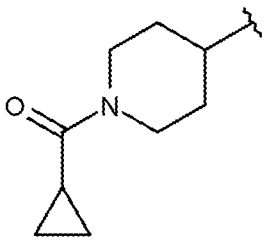
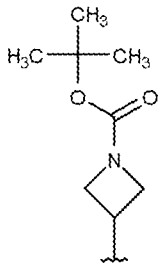
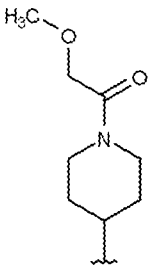
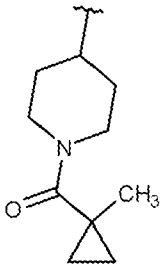
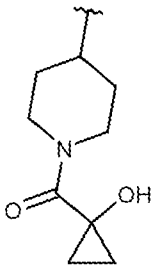
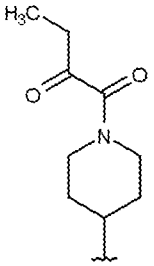
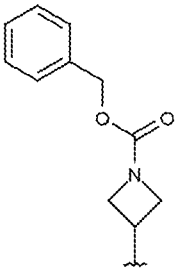
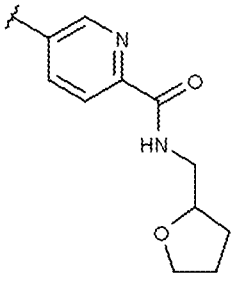
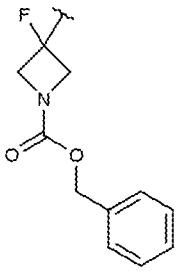
De acuerdo con una quinta forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno o metilo;

R^2 representa hidrógeno o metilo; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R^3 representa ciclopropilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo, oxetan–3–ilo, oxolan–3–ilo, oxolan–2–ilo, 3–metiloxetan–3–ilo, 3–fluorooxetan–3–ilo, piridin–4–ilo, piridin–3–ilo, piridin–2–ilo, oxan–4–ilo, 1,4–dioxan–2–ilo, 6–metilpiridin–3–ilo, 5–metilpiridin–2–ilo, 3–metilpiridin–2–ilo, 2–metilpiridin–4–ilo, 6–metilpiridin–2–ilo, 3–cloropiridin–2–ilo, 6–etilpiridin–3–ilo, 1–acetilpiperidin–4–ilo, 3–cloro–5–etoxipiridin–2–ilo, 1–benzoilpiperidin–4–ilo o un grupo seleccionado de:

o

R^3 representa fenilo, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

R^5 representa hidrógeno;

R^6 representa (oxolan–2–il)metilo, (1,3–oxazol–4–il)metilo, (1,2–oxazol–3–il)metilo, (4–metiloxolan–2–il)metilo, (pirimidin–2–il)metilo, (pirazin–2–il)metilo, (5–metiloxolan–2–il)metilo, (5–metiloxolan–2–il)metilo, (1,4–dioxan–2–il)metilo, (4–metilfenil)metilo, (5–metilpirimidin–2–il)metilo, (5–metilpirazin–2–il)metilo, (5–cloropirazin–2–il)metilo, (5–ciclopropil–pirazin–2–il)metilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetilo, 1,3–oxazol–2–ilmetilo, 1,3–tiazol–2–ilmetilo, (1–metil–1H–pirazol–3–il)metilo, (1–metil–1H–imidazol–4–il)metilo, (5–isopropil–1,2–oxazol–3–il)metilo, (5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–

il)metilo, (5,5–dimetiltetrahidrofuran–2–il)metilo, (4,4–difluorotetrahidrofuran–2–il)metilo, (6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il)metilo, 5–oxaspiro[2.4]heptan–6–ilmetilo o 2,6–dioxaspiro[3.4]octan–7–ilmetilo;

R^{7a} representa hidrógeno;

R^{7b} representa hidrógeno;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

Otras formas de realización del primer aspecto de la presente invención:

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno o alquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno o alquilo–C_1–C_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 representa hidrógeno o metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^2 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^2 representa hidrógeno o alquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^2 representa hidrógeno o alquilo–C_1–C_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^2 representa hidrógeno o metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C^6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa ciclopropilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo, o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

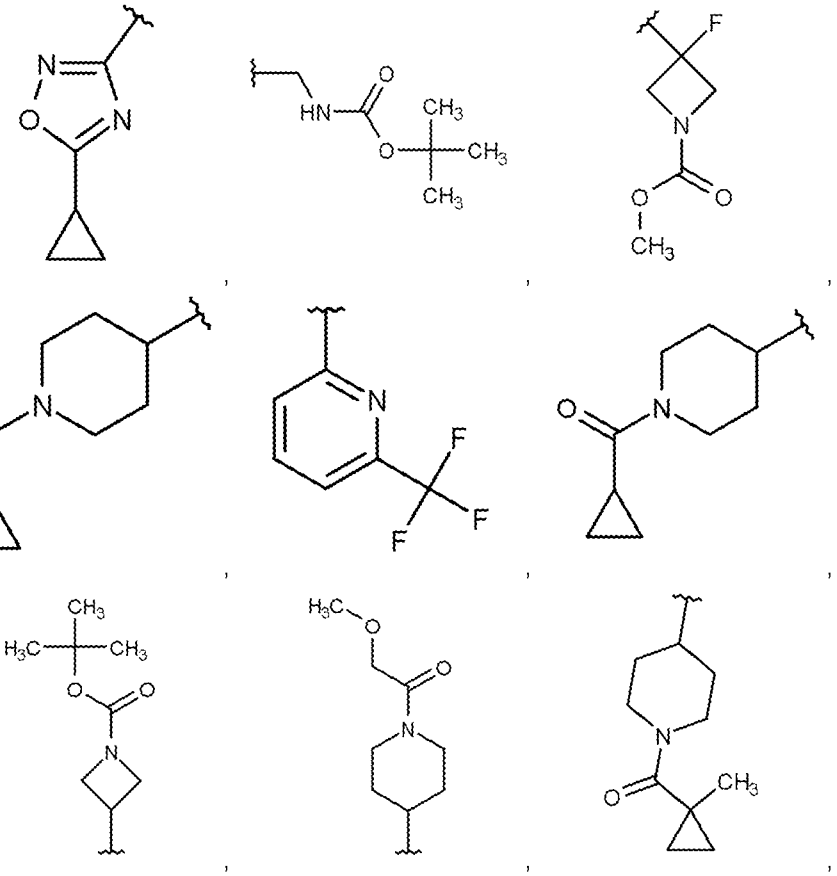
En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

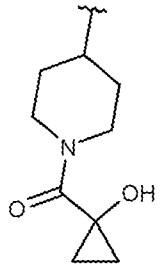
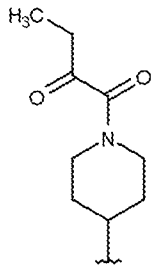
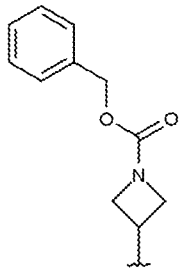
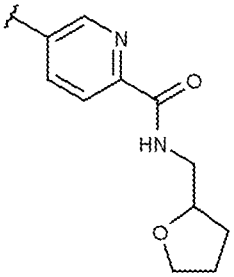
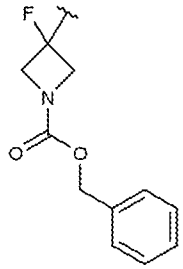
R^3 representa ciclopropilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa ciclopropilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo, oxetan–3–ilo, oxolan–3–ilo, oxolan–2–ilo, 3–metiloxetan–3–ilo, 3–fluorooxetan–3–ilo, piridin–4–ilo, piridin–3–ilo, piridin–2–ilo, oxan–4–ilo, 1,4–dioxan–2–ilo, 6–metilpiridin–3–ilo, 5–metilpiridin–2–ilo, 3–metilpiridin–2–ilo, 2–metilpiridin–4–ilo, 6–metilpiridin–2–ilo, 3–cloropiridin–2–ilo, 6–etilpiridin–3–ilo, 1–acetilpiperidin–4–ilo, 3–cloro–5–etoxipiridin–2–ilo, 1–benzoilpiperidin–4–ilo o un grupo seleccionado de:



y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o dos veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^3 representa fenilo, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4 o cicloalquilo–C_3–C_6;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_3, haloalquilo–C_1–C_3 o cicloalquilo–C_3–C_6;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_3, haloalquilo–C_1–C_3 o cicloalquilo–C_3–C_5

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^4 representa hidrógeno, metilo, haloalquilo–C_1 o ciclopropilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^4 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, cicloalquilo–C_3–C_6, haloalquilo–C_1–C_4, halocicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3), (heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, heteroespirocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3), (heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, cicloalquilo–C_3–C_6, haloalquilo–C_1–C_4, halocicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 3 a 6 miembros, (heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, que opcionalmente contiene un heteroátomo o grupo que contiene heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, y que puede estar opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno, que opcionalmente contiene un heteroátomo o grupo que contiene heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, y que puede estar opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno, que está sustituido con aminometilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^5 representa hidrógeno;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^6 representa metoxi–etilo, heteroarilo de 5 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, heterospirocicloalquil–metilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^6 representa (oxolan–2–il)metilo, (1,3–oxazol–4–il)metilo, (1,2–oxazol–3–il)metilo, (4–metiloxolan–2–il)metilo, (pirimidin–2–il)metilo, (pirazin–2–il)metilo, (5–metiloxolan–2–il)metilo, (5–metiloxolan–2–il)metilo, (1,4–dioxan–2–il)metilo, (4–metilfenil)metilo, (5–metilpirimidin–2–il)metilo, (5–metilpirazin–2–il)metilo, (5–cloropirazin–2–il)metilo, (5–ciclopropil–pirazin–2–il)metilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetilo, 1,3–oxazol–2–ilmetilo, 1,3–tiazol–2–ilmetilo, (1–metil–1H–pirazol–3–il)metilo, (1–metil–1H–imidazol–4–il)metilo, (5–isopropil–1,2–oxazol–3–il)metilo, (5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metilo, (5,5–dimetiltetrahidrofuran–2–il)metilo, (4,4–difluoroetrahidrofuran–2–il)metilo, (6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il)metilo, 5–oxaspiro[2.4]heptan–6–ilmetilo, o 2,6–dioxaspiro[3.4]octan–7–ilmetilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^6 representa alquilo–C_1–C_4, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, cicloalquilo–C_3–C_6, haloalquilo–C_1–C_4, halocicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 3 a 6 miembros, (heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^6 representa alquilo–C_1–C_3, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_3)–(alquilo–C_2–C_4)–, C_3–cicloalquilo–C_5, haloalquilo–C_1–C_3, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, (heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroarilo de 5 a 6

miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^6 representa hidroxialquilo–C_2–C_4, metoxi–(alquilo–C_2–C_4)–, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, (2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–il)–metilo, fenil–(alquilo–C_1–C_2)– o heteroarilo de 5 a 6 miembros–metilo, donde dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o alquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o alquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7a} representa hidrógeno o deuterio;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7b} representa hidrógeno o deuterio;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7a} representa hidrógeno;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{7b} representa hidrógeno;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^8 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, cicloalquilo–C_3–C_6–(alquilo–C_1–C_3)–, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^8 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, cicloalquilo–C_3–C_6–(alquilo–C_1–C_3)–, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^8 representa fluoro, cloro, alquilo–C_1–C_2, trifluorometilo, alcoxi–C_1–C_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^8 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^8 representa halógeno, alquilo–C_1–C_3, haloalquilo–C_1–C_3, alcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, alquilo–C_1–C_3–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^8 representa fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, etoxi, ciclopropilo, metilo–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, halalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3 o haloalcoxi–C_1–C_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, haloalquilo–C_1–C_4 o alcoxi–C_1–C_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_3, haloalquilo–C_1–C_3, H_2N–alquilo–C_1–C_3, alcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo C_1–C_3, haloalquilo–C_1–C_3 o alcoxi–C_1–C_3

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^9 representa fluoro, ciano, alquilo–C_1–C_3, trifluorometilo, aminometilo, etoxi, ciclopropilo, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 6 miembros–metilo, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con cloro, trifluorometilo o metoxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^9 representa fluoro, cloro, alquilo–C_1–C_3, trifluorometilo, ciclopropilo u oxo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{10} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{10} representa alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa alquilo–C_1–C_4, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa alquilo–C_1–C_3, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa alquilo–C_1–C_3, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–metilo

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{11} representa tetrahidrofurano–2–il–metilo o 1,4–dioxan–2–il–metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4 o fenilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{12} representa alquilo–C_1–C_3 o fenilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{12} representa metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{13} representa alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4)–, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, cicloalquilo–C_3–C_6 o fenilo, donde dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo–C_1–C_4 o hidroxi y dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3 o haloalcoxi–C_1–C_3;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{13} representa alquilo–C_1–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4)–, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, cicloalquilo–C_3–C_6 o fenilo, donde dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I), *supra*, en la cual:

R^{13} representa metilo, metoximetilo, etilo–(C=O)–, ciclopropilo o fenilo, donde dicho grupo ciclopropilo está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxi;

y estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, y sus mezclas.

En otra forma de realización particular del primer aspecto, la presente invención cubre combinaciones de dos o más de las formas de realización antes mencionadas bajo el título “Otras formas de realización del primer aspecto de la presente invención”.

La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

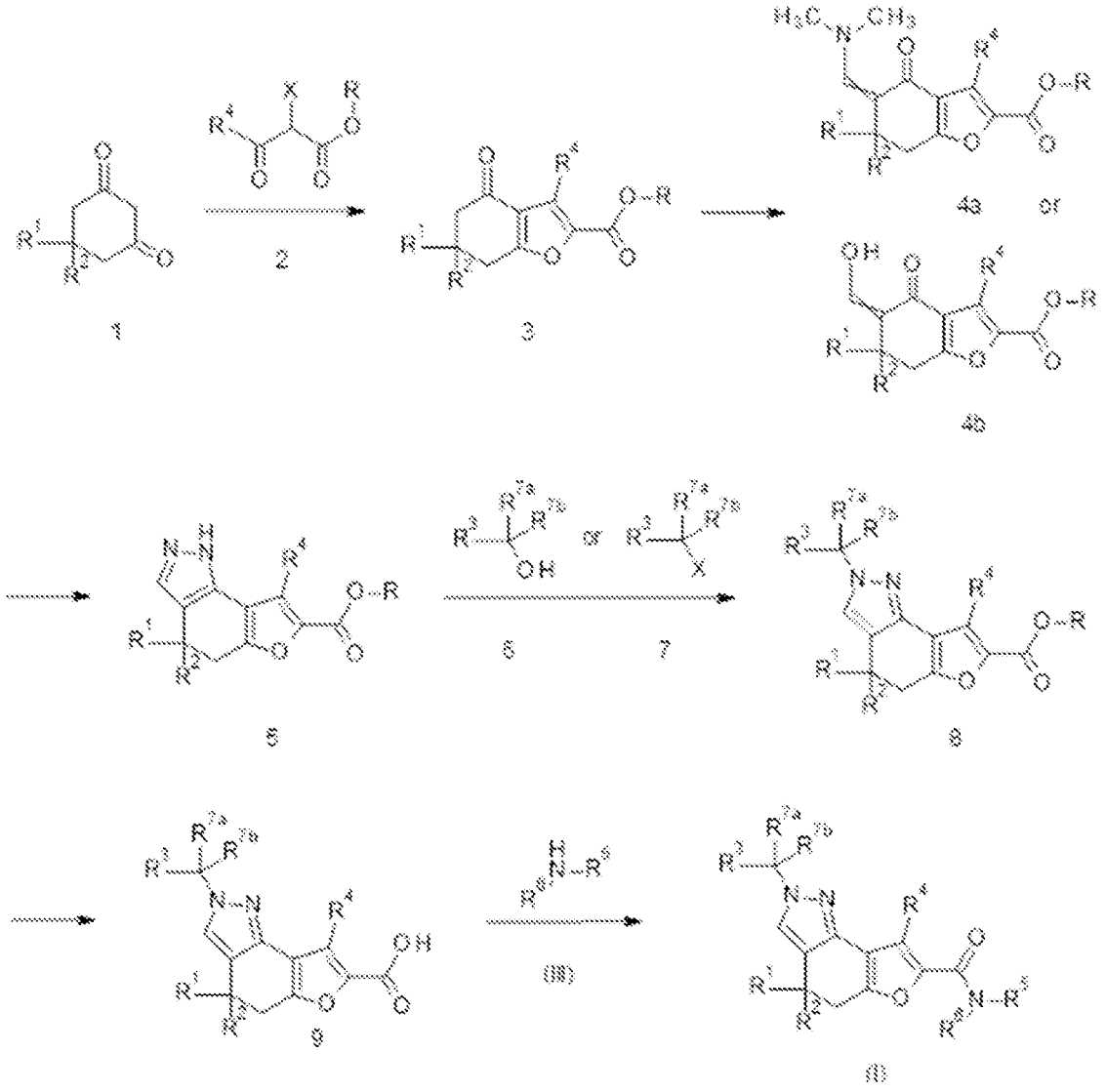
La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos intermediarios de fórmula general (II).

La presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I) que se divulgan en la sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas 1, 2, 3 y 4. Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran vías de síntesis hacia los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no tienen por fin ser limitantes. Es claro para la persona experta en la técnica que el orden de las transformaciones ejemplificado en los esquemas 1, 2, 3 y 4 se puede modificar de distintas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificado en estos esquemas por lo tanto no tiene por fin ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{7a} o R^{7b} se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser, por ejemplo, introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la ulterior interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica. Los ejemplos específicos se describen en los siguientes párrafos.

Las vías para la preparación de compuestos de fórmula general (I) y los correspondientes intermediarios se describen en los esquemas 1, 2, 3 y 4.

Esquema 1



Esquema 1: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I) en la que X es un grupo saliente, R es metilo, etilo o *ter*–butilo y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7a y R7b tienen la denominación dada para la fórmula general (I), *supra*.

Los tetrahidrobenzofuranos de fórmula general (3) pueden obtenerse por medio de la condensación aldólica de (1) y (2) seguida de ciclación intramolecular de acuerdo con los procedimientos descriptos por Stetter *et al.* (Chem. Ber. 1960, 93, 603–607) como se muestra en el Esquema 1. Los compuestos (1) y (2) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos disponibles de dominio público, según consideración del experto en la técnica. Dependiendo de la reactividad de los centros involucrados, se puede obtener el regioisómero de (3) [es decir, en los casos en los que el desplazamiento nucleofílico del grupo saliente de (2) por la unidad de metileno ácida de (1) tenga lugar antes de la condensación intramolecular con el resto cetona de (2)].

En general, las 1,3–dicetonas de fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con alfa–carbonilésteres de fórmula general (2) en presencia de bases inorgánicas como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferentemente hidróxido de potasio, en solventes próticos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o agua o mezclas de ellos, preferentemente una mezcla del alcohol incorporado en el éster (2) y agua, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente (mezcla), preferentemente entre temperatura ambiente y 50 °C. Los tiempos de reacción varían entre 15 horas y varios días. Por lo general, es necesario isomerizar los productos primarios de ciclación formados a los tetrahidrobenzofuranos de fórmula general (3) por medio de un tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico acuoso a pH 1–4 a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente (mezcla), preferentemente a temperatura ambiente, durante 1–6 horas.

Alternativamente, (1) y (2) se pueden hacer reaccionar en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina en solventes apróticos tales como diclorometano, dicloroetano o tetrahidrofurano, preferentemente

diclorometano o dicloroetano, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a 40–60 °C (tubo de presión), durante 12–72 horas seguido de tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico acuoso a pH 1–4 a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente (mezcla), preferentemente a temperatura ambiente temperatura, durante 3–24 horas.

Alternativamente, (1) y (2) se pueden hacer reaccionar sin más aditivos en tolueno a temperaturas entre la temperatura ambiente y 120 °C, preferentemente a 80–120 °C durante 12–20 horas.

Las enaminas de fórmula general (4a) se pueden sintetizar a partir de tetrahidrobenzofuranos de fórmula general (3) por medio de alfa–metilación con electrófilos tales como 1–*ter*–butoxi–N, N, N', N'–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck) o 1,1–dimetoxi–N,N–dimetilmetanamina, preferentemente 1–*ter*–butoxi–N,N,N',N'–tetrametilmetanodiamina, en solventes apróticos tales como benceno, tolueno o dioxano, preferentemente tolueno, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a 100–110 °C, durante 15 horas o hasta varios días.

Alternativamente, los tetrahidrobenzofuranos de fórmula general (3) se pueden transferir a alfa–hidroximetilencetonas de fórmula general (4b) por medio de formilación con derivados de ácido fórmico tales como formato de etilo o formato de metilo en presencia de bases tales como metilato de sodio, etilato de sodio, *ter*–butóxido de potasio o hidruro de sodio en solventes como metanol, etanol, tolueno o tetrahidrofurano o mezclas de ellos a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente (mezcla), preferentemente entre temperatura ambiente y 50 °C, durante 1–18 horas.

Los furoindazoles de fórmula general (5) pueden obtenerse a partir de enaminas de fórmula general (4a) o alfa–hidroximetilencetonas de fórmula general (4b) haciendo reaccionar (4a) o (4b) con hidrazina o derivados de hidrazina tales como hidratos de hidrazina o sales de hidrazina, preferentemente hidrato de hidrazina o dihidrocloruro de hidracina, en solventes próticos polares tales como etanol o agua o mezclas de ellos, preferentemente mezclas de etanol/agua, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente (mezcla), preferentemente a 70–80 °C, durante 4–18 horas.

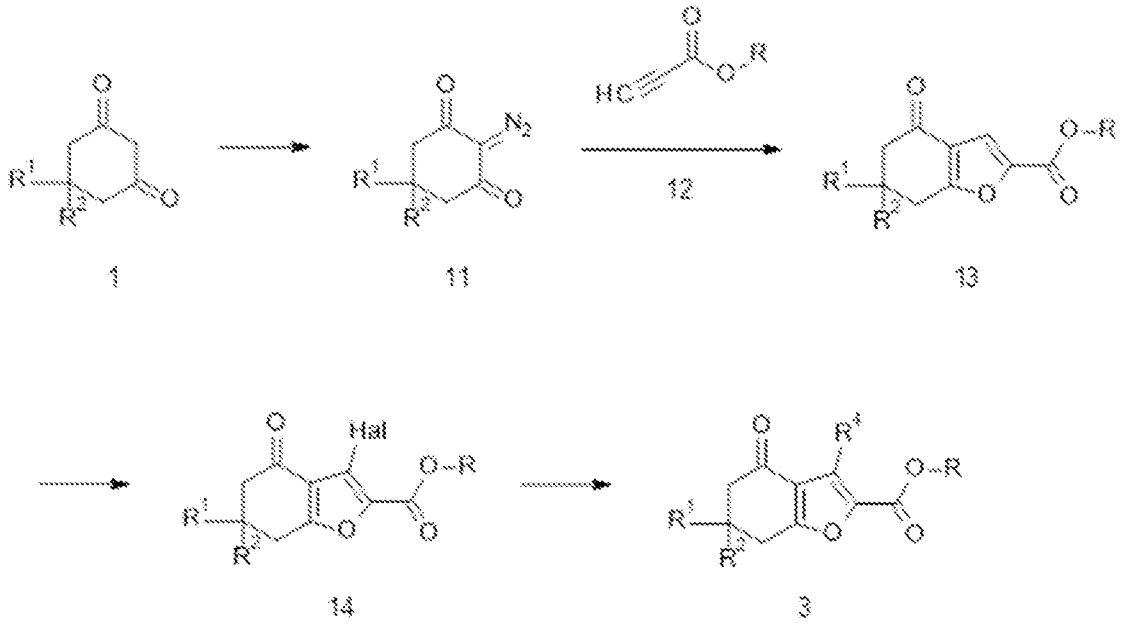
Los ésteres de furoindazol 2–sustituidos de fórmula general (8) se pueden sintetizar a partir de furoindazoles de fórmula general (5) por reacción de Mitsunobu con alcoholes de fórmula general (6) en presencia de reactivos activantes tales como azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o N,N,N',N'–tetrametilazodicarboxamida (TMAD) y una posfina terciaria tales como trifenilfosfina o tri–n–butilfosfina, preferentemente una combinación de TMAD y tri–n–butilfosfina, en solventes apróticos tales como tetrahidrofurano o tolueno, preferentemente tolueno, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a temperatura ambiente, durante 12–48 horas. Alternativamente, los furoindazoles 2–sustituidos de fórmula general (8) se pueden sintetizar a partir de furoindazoles de fórmula general (5) por reacción con electrófilos de fórmula general (7) tales como haluros de alquilo o tosilatos de alquilo o mesilatos de alquilo, preferentemente bromuros de alquilo, en el presencia de una base inorgánica como carbonato de potasio o en presencia de una base orgánica como trietilamina o N,N–diisopropiletilamina, preferentemente carbonato de potasio, en un solvente aprótico polar tales como acetonitrilo o acetato de etilo, preferentemente acetonitrilo, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a 60–75 °C. Puede ser beneficioso agregar un catalizador como 4–dimetilaminopiridina (DMAP) a la mezcla. Generalmente, dependiendo de la reactividad de los centros involucrados, el regioisómero 1–sustituido de (8) también se puede obtener en ciertos casos.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (9) pueden obtenerse a partir de ésteres carboxílicos de fórmula (8) por saponificación con bases inorgánicas como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, preferentemente hidróxido de litio, en un solvente adecuado como metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o mezclas de ellos, preferentemente una mezcla del alcohol incorporado en el éster (8), THF y agua, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente (mezcla), típicamente a 70 °C, durante 4–48 horas.

Los furoindazoles de fórmula general (I) pueden sintetizarse a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente funcionalizados de fórmula general (9) por reacción con aminas apropiadas HN(R5)(R6) (III). Para la formación de amidas, sin embargo, se pueden aplicar todos los procesos que son conocidos por el experto en la técnica sobre la química de péptidos. Los ácidos de fórmula general (9) se pueden hacer reaccionar con una amina apropiada en solventes polares apróticos, como por ejemplo DMF, acetonitrilo o N–metilpirrolid–2–ona por medio de un derivado de ácido activado, que se puede obtener, por ejemplo, con hidroxibenzotriazol y un carbodiimida tal como por ejemplo diisopropilcarbodiimida, o también con reactivos preformados, tal como por ejemplo hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio (ver por ejemplo Chem. Comm. 1994, 201 203), o también con agentes de activación tales como diciclohexilcarbodiimida/N,N–dimetilaminopiridina o N–etil–N',N'–dimetilaminopropilcarbodiimida/N,N–dimetilaminopiridina. Puede ser necesaria la adición de una base adecuada como, por ejemplo, N–metilmorfolina, trietilamina o DIPEA. En ciertos casos, el derivado de ácido activado podría aislarse antes de la reacción con la amina apropiada. La formación de amidas también se puede lograr a través del haluro de ácido (que se puede formar a partir de un ácido carboxílico por reacción con, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo), anhídrido de ácido mixto (que se puede formar a partir de un ácido carboxílico por reacción con, por ejemplo,

cloroformiato de isobutilo), imidazolida (que puede formarse a partir de un ácido carboxílico por reacción con, por ejemplo, carbonildiimidazol) o azida (que puede formarse a partir de un ácido carboxílico por reacción con, por ejemplo, difenilfosforilazida).

Esquema 2



Esquema 2: Ruta alternativa para la preparación de intermediarios de fórmula general (3) en la que Hal es un átomo de halógeno, R es metilo, etilo o *ter*–butilo y R1, R2 y R4 tienen el significado dado para la fórmula general (I), *supra*.

En el Esquema 2 se representa una ruta alternativa para la preparación de intermediarios de tetrahidrobenzofurano de fórmula general (3). Las 1,3–dicetonas de fórmula general (1) pueden convertirse en compuestos de diazodicarbonilo de fórmula general (11) por medio de transferencia diazo como se describe en Síntesis 2011, 16, 2549–2552 o Synlett 2009, 18, 2943–2944.

Los ésteres de furano bicíclicos de fórmula general (13) se pueden sintetizar en una cicloadición [3+2] a partir de compuestos de diazodicarbonilo de fórmula general (11) y alquinos terminales de fórmula general (12) en presencia de un catalizador metálico como Ru(PPh3)3Cl2 de acuerdo con los procedimientos descriptos por Lee *et al.* (Eur. J. Org. Chem. 2014, 3430–3442).

Los furanos halogenados de fórmula general (14) pueden obtenerse a partir de furanos de fórmula general (13) por medio de cualquier reacción de halogenación aromática conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (13) se pueden hacer reaccionar con electrófilos halógenos tales como N–bromosuccinimida (NBS) o N–yodosuccinimida (NIS), preferentemente NBS, en solventes polares tales como piridina o N,N–dimetilformamida, preferentemente piridina, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción varían entre 2 horas y varios días.

Los intermediarios de tetrahidrobenzofurano de fórmula general (3), a su vez, pueden obtenerse a partir de furanos halogenados de fórmula general (14) por reacción de Suzuki o procesos de radicales tales como reacciones inducidas por luz aplicando fotocatalizadores.

En el esquema 3 se representa una ruta alternativa para la preparación de 8–metil–furoindazoles de fórmula general (Ia). Se pueden sintetizar 3–metil–tetrahidrobenzofuranos de fórmula general (16) a partir de 1,3–dicarbonilos de fórmula general (1) por medio de un procedimiento de dos pasos que implica la reacción del enolato de (1) con la sal de sulfonio alénico (15) [preparada in situ por reacción de bromuro de propargilo con sulfuro de dimetilo] y la posterior isomerización catalizada por ácido a (16) de acuerdo con los procedimientos descriptos por Kanematsu *et al.* (J. Org. Chem. 1993, 58, 3960–3968 y Heterocycles 1990, 31, 6, 1003–1006).

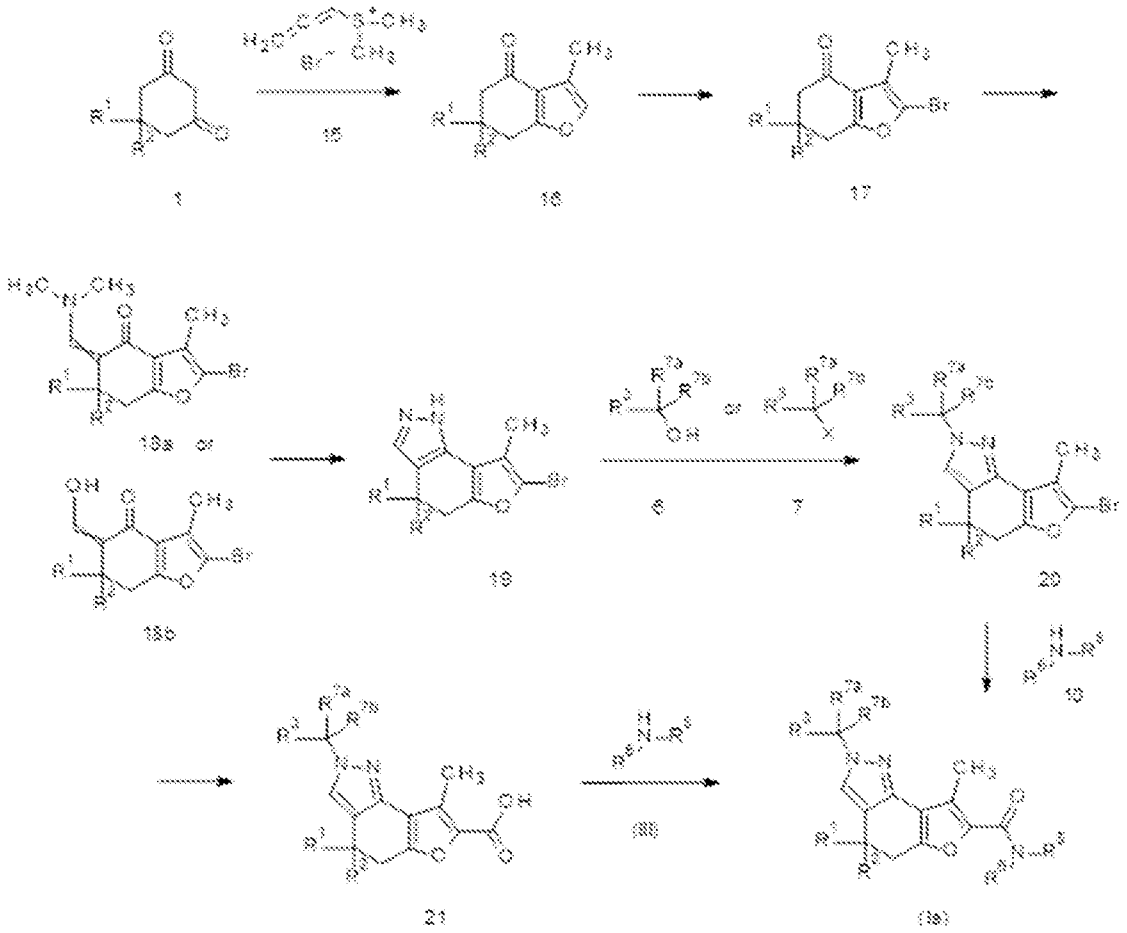
Los furanos bromados de fórmula general (17) pueden obtenerse a partir de furanos de fórmula general (16) por medio de cualquier reacción de bromación aromática conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (16) pueden hacerse reaccionar con bromoelectrófilos como N–bromo–succinimida (NBS) en solventes polares como piridina o N,N–dimetilformamida, preferentemente piridina, a temperaturas

entre 0 °C y la temperatura de ebullición punto del solvente, preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción varían entre 2 horas y varios días.

Las enaminas de fórmula general (18a) y las alfa–hidroximetilencetonas de fórmula general (18b) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (17) de acuerdo con los procedimientos descriptos para (4a) y (4b) en el Esquema 1.

Los 8–metil–furoindazoles de fórmula general (19) pueden obtenerse a partir de (18a) o (18b) por medio de reacción con derivados de hidrazina como se describe para la síntesis de (5) en el Esquema 1.

Esquema 3



Esquema 3: Vía alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) en la que R4 = CH3 y R1, R2, R3, R5, R6, R7a y R7b tienen el significado dado para la fórmula general (I), *supra*.

Los furoindazoles 2–sustituidos de fórmula general (20) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (19) y alcoholes (6) o electrófilos (7) como se describe para la síntesis de (8) a partir de (5) en el Esquema 1.

Los ácidos carboxílicos de fórmula general (21) pueden obtenerse a partir de bromo–furoindazoles (20) por medio de reacciones de carbonilación. Los bromuros de fórmula general (20) se pueden hacer reaccionar en presencia de una fuente de monóxido de carbono como por ejemplo hexacarbonilo de molibdeno o bajo una atmósfera de monóxido de carbono a presiones entre 1 y 20 bar (autoclave), preferentemente bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 15 bar (autoclave), y en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), preferentemente acetato de paladio, y en presencia de un ligando tal como 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno y una base adecuada tal como acetato de potasio en un solvente polar tal como dimetilsulfóxido a temperaturas entre la temperatura ambiente y 180 °C, preferentemente a 100 °C, durante 12–24 horas.

Los 8–metil–furoindazoles de fórmula general (Ia) pueden sintetizarse a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente funcionalizados de fórmula general (21) por medio de reacciones de acoplamiento de amidas

con aminas apropiadas HN(R5)(R6) (III) como se describe para la síntesis de furoindazoles de fórmula general (I) de (9) en el esquema 1.

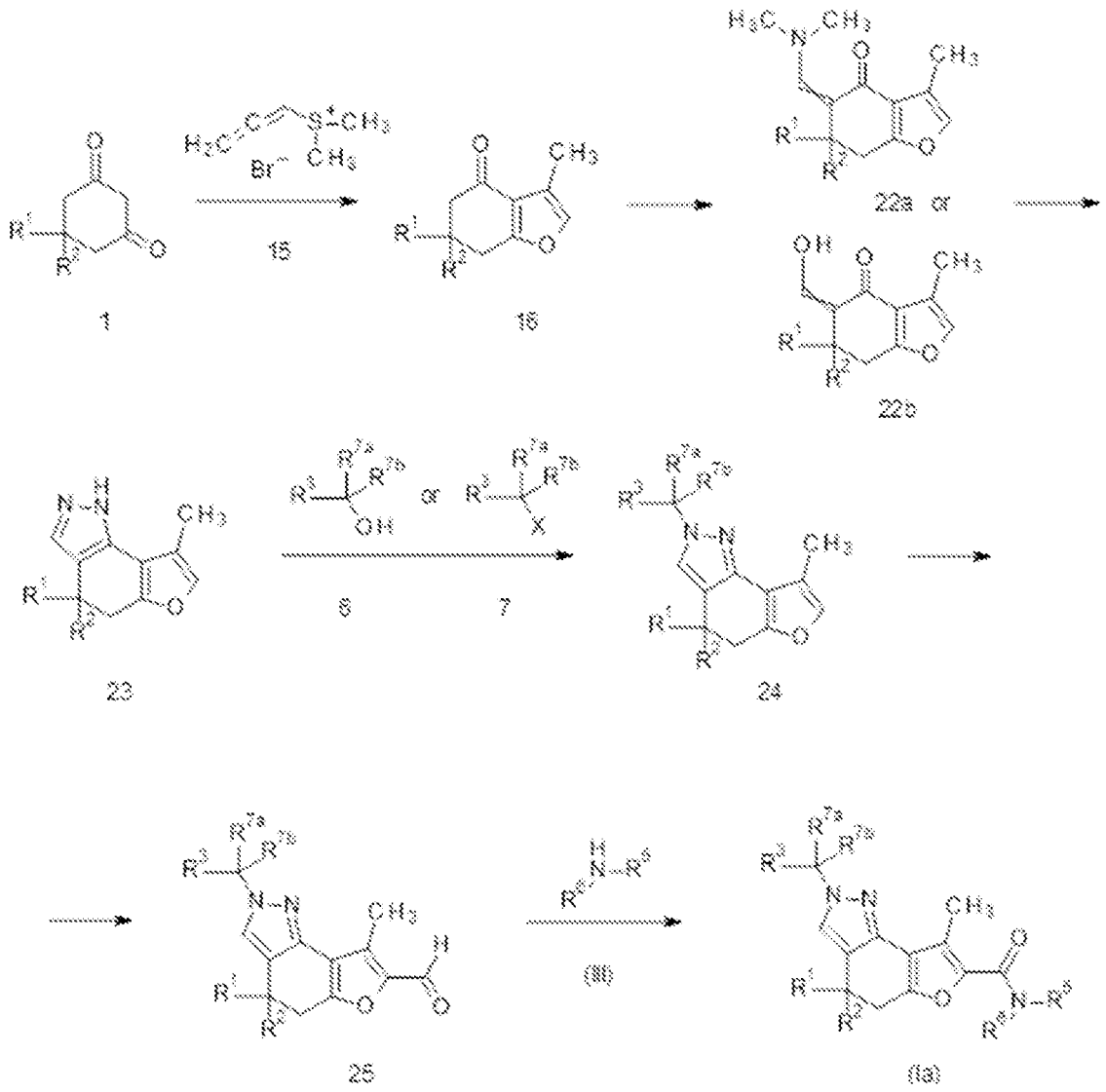
Alternativamente, los 8–metil–furoindazoles de fórmula general (Ia) pueden sintetizarse directamente a partir de bromuros de arilo de fórmula general (20) por medio de reacción con aminas apropiadas HN(R5)(R6) (III) en condiciones de carbonilación catalizada por paladio. Para esta carbonilación se pueden aplicar todos los procesos que son conocidos por el experto en la técnica. Los bromuros de fórmula (20) se pueden hacer reaccionar con una amina apropiada (III) en presencia de una fuente de monóxido de carbono como, por ejemplo, hexacarbonilo de molibdeno o bajo una atmósfera de monóxido de carbono a presiones entre 1 y 20 bar (autoclave) y en presencia de un catalizador de paladio tal como por ejemplo acetato de paladio (II) y una base tal como carbonato de sodio en un solvente aprótico polar tal como por ejemplo dioxano a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a 110–140 °C (tubo de presión). Podría ser necesario agregar un ligando como tetrafluoroborato de tri–*ter*–butilfosfonio a la mezcla.

Un enfoque alternativo para los 8–metil–furoindazoles de fórmula general (Ia) se representa en el Esquema 4. Los 8–metil–furoindazoles de fórmula general (24) pueden obtenerse a partir de compuestos de 1,3–dicarbonilo de fórmula general (1) en cuatro pasos a través de (16) y (22a) o (22b) y (23) de acuerdo con los procedimientos correspondientes descriptos en el Esquema 1 y el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula general (24), a su vez, pueden formilarse para dar aldehídos de fórmula general (25) por medio de todos los procesos de formilación conocidos por el experto en la técnica. Los furanos de fórmula general (24) se pueden hacer reaccionar en condiciones de Vilsmeier–Haack con mezclas de N,N–dimetilformamida y cloruro de fosforilo a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente durante 1–18 horas.

Las carboxamidas de fórmula general (Ia) se pueden obtener directamente a partir de aldehídos de fórmula general (24) de forma similar a los procedimientos descriptos en Synthesis 2003, 7, 1055–1064. Los aldehídos de fórmula general (24) se pueden hacer reaccionar con una amina apropiada (III) en presencia de sales de cianuro como cianuro de sodio o cianuro de potasio y en presencia de agentes oxidantes como dióxido de manganeso (IV) en solventes como tetrahidrofurano, diclorometano o dimetilsulfóxido, preferentemente tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 ºC y el punto de ebullición del solvente, preferentemente a temperatura ambiente durante 24–96 horas.

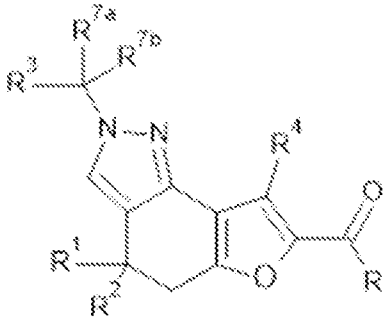
Esquema 4



Esquema 4: Vía alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) en la que R4 = CH3 y R1, R2, R3, R5, R6, R7a y R7b tienen la denominación dada para la fórmula general (I), *supra*.

Los ejemplos específicos se describen en la Sección Experimental.

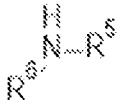
De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención cubre procedimientos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, comprendiendo dichos procedimientos la etapa de permitir un compuesto intermediario de fórmula general (II):



(II),

en la que R es H u OH u OMe u OEt y R1, R2, R3, R4, R7a y R7b son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

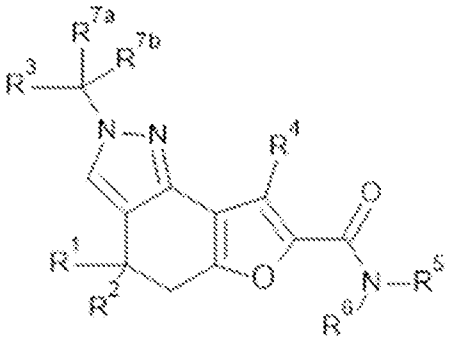
para reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R5 y R6 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

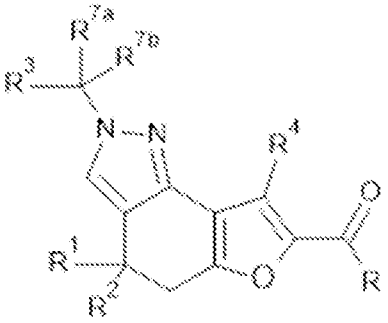
dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

en el que R1, R2, R3, R5, R6, R7a y R7b son como se definieron *ut supra*.

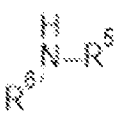
De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención cubre procedimientos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se definió *ut supra*, comprendiendo dichos procedimientos el paso de permitir un compuesto intermediario de fórmula general (II):



(II),

en el que R es H, OH, OMe u OEt y R1, R2, R3, R4, R7a y R7b son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

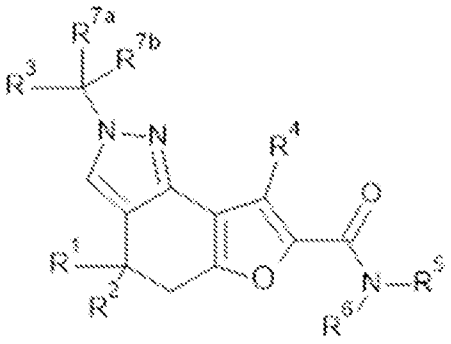
para reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R5 y R6 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*,

dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

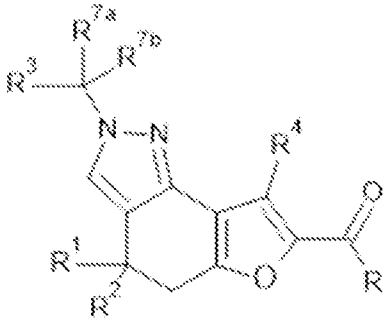
en el que R1, R2, R3, R5, R6, R7a y R7b son como se definen *ut supra*,

luego, opcionalmente, convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales utilizando los correspondientes solventes (i) y/o bases o ácidos (ii).

La presente invención cubre procedimientos para preparar compuestos de la presente invención de fórmula general (I), comprendiendo dichos procedimientos las etapas descriptas en la Sección Experimental de esta invención.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención cubre compuestos intermediarios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), *supra*.

En particular, la invención cubre los compuestos intermediarios de fórmula general (II):

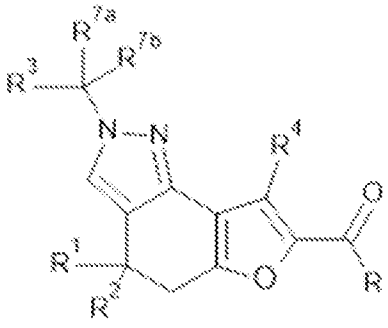


(II),

en el que R es H u OH u OMe u OEt y R1, R2, R3, R4, R7a y R7b son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención cubre el uso de dichos compuestos intermediarios para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *ut supra*.

En particular, la invención cubre el uso de compuestos intermediarios de fórmula general (II):



(II),

en la que R es H u OH u OMe u OEt y R1, R2, R3, R4, R7a y R7b son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *ut supra*.

La presente invención cubre los compuestos intermediarios que se describen en la sección de ejemplos de este texto, *infra*.

La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos intermediarios de fórmula general (II), *supra*.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, por medio de cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre por medio de cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención demuestran un valioso espectro de acción farmacológica que no podría haberse predicho. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son antagonistas eficaces de GPR84 y, por tanto, es posible que dichos compuestos se utilicen para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como enfermedades del hígado graso no alcohólicas, alcohólicas y tóxicas, enfermedades pulmonares como el asma, pulmón idiopático fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir, antagonizar, bloquear, reducir, disminuir la transducción de señales de GPR84, la actividad y la función celular. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de aquel; que sea eficaz para tratar el trastorno.

En particular de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

La presente invención también proporciona procedimientos para tratar el SOP y sus síntomas.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente texto se usa convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar la condición de una enfermedad o trastorno, como SOP o FPI.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis y tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, uveítis inflamatoria. trastornos como la endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como las enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como el asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólicos–endocrinos como el metabolismo síndrome, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos por dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), como se describe *ut supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos y sales de ellos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de estos, o mezclas de ellos, para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos,

enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como las enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como el asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

La actividad farmacéutica de los compuestos según la invención se puede explicar por su actividad como antagonistas de GPR84.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de compuestos de fórmula general (I), como se describió *ut supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos y sales de ellos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de estos, o mezclas de ellos, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como las enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como el asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de fórmula (I), descripto *ut supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato o una sal de aquel, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una mezcla de estos, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, uveítis inflamatoria trastornos como la endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como las enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como el asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólicos–endocrinos como el metabolismo síndrome, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de compuestos de fórmula general (I), como se describió *ut supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos y sales de ellos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de estos, o mezclas de ellos, en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, inflamación enfermedades oculares, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como las enfermedades del hígado graso no alcohólicas, alcohólicas y tóxicas, enfermedades pulmonares como el asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólico–endocrinos como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de fórmula general (I), como se describió *ut supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos y sales de ellos, particularmente sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente un medicamento, para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, primario y uveítis autoinmune secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como las enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como el asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y metabólica y trastornos endocrinos como síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre un procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, uveítis autoinmune primaria y secundaria, trastornos inflamatorios como endometriosis, enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias del hígado como enfermedades del hígado graso no alcohólico, alcohólico y tóxico, enfermedades pulmonares como asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos metabólicos y metabólicos–endocrinos como síndrome

metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo I y tipo II, y trastornos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), trastornos de dolor neuropático e inflamatorio en humanos y animales, utilizando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), como se describe *ut supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N–óxidos, hidratos, solvatos, y sales de ellos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de estos, o mezclas de ellos.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre composiciones farmacéuticas, en particular un medicamento, que comprende un compuesto de fórmula general (I), como se describe *ut supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato, una sal del ellos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de esta, y uno o más excipientes, en particular uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

La presente invención cubre además composiciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto según la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

Es posible que los compuestos según la invención tengan actividad sistémica y/o local. Para ello, se pueden administrar de forma adecuada tal como, por ejemplo, vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntival, vía ótica o como implante o stent.

Para estas vías de administración, es posible administrar los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención en formas de dosificación conocidas en la técnica que liberan los compuestos de la invención de manera rápida y/o modificada, tales como, por ejemplo, tabletas (tabletas no recubiertas o recubiertas, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de liberación controlada que se disuelven con retraso o son insolubles), comprimidos que se desintegran por vía oral, películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

La administración parenteral se puede efectuar evitando una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Los ejemplos que son adecuados para otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación [entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, aerosoles nasales; tabletas/películas/obleas/cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; gotas para los ojos, ungüentos para los ojos, baños para los ojos, insertos oculares, gotas para los oídos, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tampones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, *mixturae agitandae*), suspensiones lipofílicas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o stents.

Los compuestos según la invención pueden incorporarse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de una manera conocida per se mezclándolos con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros:

• cargas y vehículos (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina (como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (como, por ejemplo, Di–Cafos®)),

• bases de ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),

• bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),

• solventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),

• tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (como, por ejemplo, Span®), polioxietilensorbitán ésteres de ácidos grasos (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de

polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tales como, para ejemplo, Pluronic®),

• tampones, ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),

• agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),

• adsorbentes (por ejemplo, sílices muy dispersas),

• agentes que aumentan la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),

• desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa–sodio, almidón glicolato de sodio (como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa–sodio (como, por ejemplo, AcDiSol®)),

• reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices muy dispersas (como, por ejemplo, Aerosil®)),

• materiales de revestimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de película para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de forma modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (como, por ejemplo, Kollidon®), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos como, por ejemplo, Eudragit®)),

• materiales de las cápsulas (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),

• polímeros sintéticos (por ejemplo, polilactidas, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos (como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloque),

• plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),

• potenciadores de la penetración,

• estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),

• conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),

• colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),

• aromatizantes, edulcorantes, aromatizantes y/o agentes enmascaradores de olores.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su uso según la presente invención.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las formas de los picos de RMN se indican como aparecen en los espectros. No se han considerado posibles efectos de orden superior.

Los datos de 1H–RMN de compuestos seleccionados se enumeran en forma de listas de picos de 1H–NMR. Allí, para cada pico de señal se da el valor de δ en ppm, seguido de la intensidad de la señal, que se indica entre paréntesis. Los pares de intensidad de señal–valor δ de diferentes picos están separados por comas. Por lo tanto, una lista de picos se describe por medio de la forma general: δ1 (intensidad1), δ2 (intensidad2), δi (intensidadi), δn (intensidadn).

La intensidad de una señal nítida se correlaciona con la altura (en cm) de la señal en un espectro de RMN impreso. Cuando se compara con otras señales, estos datos pueden correlacionarse con las relaciones reales de las intensidades de la señal. En el caso de señales amplias, se muestran más de un pico, o el centro de la señal junto con su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa mostrada en el espectro. Una lista de picos de 1H–RMN es similar a una lectura de 1H–RMN clásica y, por lo tanto, normalmente contiene todos los picos enumerados en una interpretación de RMN clásica. Además, de forma similar a las impresiones clásicas de 1H–RMN, las listas de picos pueden mostrar señales de solvente, señales derivadas de

estereoisómeros del compuesto objetivo particular, picos de impurezas, picos satélite de 13C y/o bandas laterales giratorias. Los picos de estereoisómeros y/o picos de impurezas se muestran típicamente con una intensidad más baja en comparación con los picos del compuesto objetivo (por ejemplo, con una pureza >90%). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de fabricación particular y, por lo tanto, sus picos pueden ayudar a identificar una reproducción del proceso de fabricación sobre la base de "huellas dactilares de subproductos". Un experto que calcula los picos del compuesto objetivo por medio de procedimientos conocidos (MestReC, simulación ACD o por medio del uso de valores esperados evaluados empíricamente) puede aislar los picos del compuesto objetivo según sea necesario, opcionalmente utilizando filtros de intensidad adicionales. Tal operación sería similar a la selección de picos en la interpretación clásica de 1H–RMN. Se puede encontrar una descripción detallada del informe de datos de RMN en forma de listas de picos en la publicación "Citación de datos de listas de picos de RMN en solicitudes de patente" (véase http://www.researchdisclosure.com/searching–disclosures, Research Disclosure Database Número 605005, de 2014, 01 de agosto de 2014). En la rutina de selección de picos, como se describe en la base de datos de divulgación de investigación número 605005, el parámetro "Altura mínima" se puede ajustar entre 1% y 4%. Sin embargo, dependiendo de la estructura química y/o de la concentración del compuesto medido, puede ser razonable establecer el parámetro "Altura mínima" <1%.

Los nombres químicos se generaron utilizando el software ACD/Nombre de ACD/Lab. En algunos casos, se utilizaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles comercialmente en lugar de nombres generados por ACD/Nombre.

La siguiente Tabla 1 enumera las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de ejemplos en la medida en que no se encuentren explicadas en el cuerpo del texto. Las otras abreviaturas tienen sus significados habituales per se para el experto.

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en este documento.

Tabla 1: Abreviaturas

Abreviatura	**Significado**
br.	señal amplia en RMN
br. s.	singlete ancho
CDI	di–1H–imidazol–1–ilmetanona
conc.	concentrado
CPME	ciclopentilmetiléter
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	N,N–diisopropiletilamina
DMAP	N,N–dimetilpiridin–4–amina
DMF	N,N–dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
ESIpos	Ionización positiva por electropulverización
ESIneg	Ionización por electropulverización negativa
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
eq.	equivalente
GP	procedimiento general
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O–(7–azabenzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio

HCl	ácido clorhídrico
HCOOH	ácido fórmico
HPLC, LC	cromatografía líquida de alta resolución
LC–MS / LCMS	espectrometría de masas por cromatografía líquida
m	multiplete
min	minuto(s)
MS	espectroscopia de masas
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
RMN	resonancia magnética nuclear
q	cuarteto
quint	quinteto
R_t	tiempo de retención
rt	temperatura ambiente
s	singlete
sept	septeto
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMAD	N,N,N',N'–tetrametilazodicarboxamida
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
UPLC–MS	espectrometría de masas de cromatografía líquida de ultra rendimiento

Los diversos aspectos de la invención descriptos en esta solicitud se ilustran por medio de los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Los experimentos de prueba de los ejemplos descriptos en este documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – PARTE GENERAL

Todos los reactivos cuya síntesis no se describe en la parte experimental son compuestos disponibles en el mercado, o son compuestos conocidos, o pueden derivar de compuestos conocidos desarrollados mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica. 11 6673–7231 11 5341–1632

Es posible que los compuestos y productos intermedios producidos según los procedimientos de la invención requieran un proceso de purificación. El proceso de purificación de los compuestos orgánicos es bien conocido para el experto en la técnica, y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, es posible que la purificación no sea necesaria. En algunos casos, la purificación de los compuestos puede realizarse mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse mediante agitación con un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, en particular cromatografía de columna flash, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, por ejemplo, cartuchos Biotage SNAP KP–Sil® o KP–NH® en combinación con un sistema automático de purificación Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes, como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante HPLC de preparación, usando, por ejemplo, un purificador automático Waters equipado con un detector de matriz de diodos o un espectrómetro de masas con ionización por electroaspersión en línea, en combinación con una columna de fase inversa preenvasada adecuada y eluyentes como gradientes de agua acetonitrilo, que pueden contener aditivos como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

En algunos casos, los procedimientos de purificación antes descritos pueden proporcionar compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, como en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, por ejemplo, un trifluoroacetato o formiato de sodio o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo, una sal amoniacal. Una sal de este tipo puede transformarse en su base libre o forma ácida libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos para el experto en la técnica; o puede usarse como sal en ensayos biológicos subsiguientes. Se entiende que la forma específica

(por ejemplo, sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención, según se aísla y se describe aquí, no es necesariamente la única forma en la que el mencionado compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Procedimientos estándar UPLC–MS

La UPLC–MS (cromatografía líquida de ultrarrendimiento con espectrometría de masas) analítica se realizó según lo descrito anteriormente. Las masas (m/z) se informan sobre la base de la ionización por electroaspersión en modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ESI–). En la mayoría de los casos, se utiliza el procedimiento 1. De lo contrario, se indica el procedimiento a utilizar.

Procedimiento **1**:

Instrumento: Waters Acquity UPLC–MS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% en volumen amoníaco, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B; Velocidad de flujo: 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Inyección: 2 µL; Escaneo con detector DAD: 210–400 nm; ELSD.

Procedimiento **2**:

Instrumento: Waters Acquity UPLC–MS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,1% en volumen ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B; Velocidad de flujo: 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Inyección: 2 µL; Escaneo con detector DAD: 210–400 nm.

Procedimientos estándar LC–MS

Procedimiento **A**:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% en volumen amoníaco acuoso (32%), Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B; Flujo: 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Escaneo con detector DAD: 210–400 nm.

Procedimiento **B**: 5–95AB, Shimadzu

Instrumento: SHIMADZU LCMS–2020 SingleQuad; Columna: Chromolith@Flash RP–18E 25–2 MM; Eluyente A: agua + 0,0375% en volumen ácido trifluoroacético, Eluyente B: acetonitrilo + 0,01875% en volumen ácido trifluoroacético; Gradiente: 0–0,8 min, 5–95% B, 0,8–1,2 min 95% B; Flujo: 1,5 ml/min; Temperatura: 50 °C; PDA: 220 nm & 254 nm.

Procedimiento **C**: 5–95AB, Agilent

Instrumento: Agilent 1100\G1956A SingleQuad; Columna: Kinetex@ 5 µm EVO C18 30*2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,0375% en volumen ácido trifluoroacético, Eluyente B: acetonitrilo + 0,01875% en volumen ácido trifluoroacético; Gradiente: 0–0,8 min 5–95% B, 0,8–1,2 min 95% B; Flujo: 1,5 ml/min; Temperatura: 50 °C; PDA: 220 nm & 254 nm.

Procedimiento **D**: 5–95CD, Shimadzu

Instrumento: SHIMADZU LCMS–2020 SingleQuad; Columna: Kinetex EVO C18 2,1*30 mm, 5 µm; Eluyente A: agua + 0,025% en volumen hidróxido de amonio, Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–0,8 min, 5–95% B, 0,8–1,2 min 95% B; Flujo: 1,5 ml/min; Temperatura: 40 °C; PDA: 220 nm & 254 nm.

Procedimiento **E**: 5–95CD, Shimadzu

Instrumento: SHIMADZU LCMS–2020 SingleQuad; Columna: Kinetex EVO C18 2,1*30 mm, 5um; Eluyente A: agua + 0,025% en volumen hidróxido de amonio, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0–0,8 min, 5–95% B, 0,8–1,2 min, 95% B; Flujo: 1,5 ml/min; Temperatura: 40 °C; PDA: 220 nm & 254 nm.

La caracterización analítica de los enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral analítica. En la descripción de los ejemplos individuales, se menciona el procedimiento HPLC aplicado.

Procedimientos de purificación:

Sistema de cromatografía Biotage Isolera™ (http://www.biotage.com/product–area/flash–purification) con cartuchos de sílice preenvasados y cartuchos modificados preenvasados.

HPLC preparativa – Procedimiento A: Instrumento: bomba Labomatic HD–5000 o HD–3000, cabezal HDK 280, módulo gradiente de baja presión ND–B1000; válvula de inyección manual: Rheodyne 3725i038; detector:

Knauer Azura UVD 2,15; colector: Labomatic Labocol Vario–4000; columna: Chromatorex RP C–18 10 µm, 125x30mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen amoníaco (32%), eluyente B: acetonitrilo;

gradiente A: 0 – 15 min 1 – 25% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente B: 0 – 15 min 10 – 50% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente C: 0 – 15 min 15 – 55% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente D: 0 – 15 min 30 – 70% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente E: 0 – 15 min 40 – 80% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente F: 0 – 15 min 65 – 100% B; flujo: 60 ml/min;

temperatura: 25 °C; solución: máx. 250 mg / 2ml dimetilsulfóxido; inyección: 1 x 2 ml; detección: UV 254 nm; software: SCPA PrepCon5.

HPLC preparativa – Procedimiento B: Instrumento: bomba Labomatic HD–5000 o HD–3000, cabezal HDK 280, módulo gradiente de baja presión ND–B1000; válvula de inyección manual: Rheodyne 3725i038; detector: Knauer Azura UVD 2,15; colector: Labomatic Labocol Vario–4000; columna: Chromatorex RP C–18 10 µm, 125x30mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo;

gradiente A: 0 – 15 min 1 – 25% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente B: 0 – 15 min 10 – 50% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente C: 0 – 15 min 15 – 55% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente D: 0 – 15 min 30 – 70% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente E: 0 – 15 min 40 – 80% B; flujo: 60 ml/min;

gradiente F: 0 – 15 min 65 – 100% B; flujo: 60 ml/min;

temperatura: 25 °C; solución: máx. 250 mg / 2ml dimetilsulfóxido; inyección: 1 x 2 ml; detección: UV 254 nm; software: SCPA PrepCon5.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento general A (GP A):

Reacción de formilación alfa (**3** → **4a/b**, Esquema 1 o **17** → **18a/b**, Esquema 3 o **16** → **22a/b**, Esquema 4)

(**condiciones A**: formación de enamina); similar a H. Bredereck *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 1980, 3, 344–357 y WO2010/078427, p. 222.

A una solución de la respectiva cetona (1 eq.) en tolueno a temperatura ambiente se agrega 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametilmetanediamina (reactivo de Bredereck, CAS No. [5815–08–7]; 1,2 – 5 eq.) o 1,1–dimetoxi–*N*,*N*–dimetilmetanamina (1,2 – 5 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 100 – 120 °C hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (de un día para otro o hasta 6 días). La mezcla de reacción se concentra a baja presión y se utiliza en la reacción subsiguiente sin realizar etapas de purificación adicionales.

Reacción de formilación alfa (**3** → **4a/b**, Esquema 1 o **17** → **18a/b**, Esquema 3 o **16** → **22a/b**, Esquema 4)

(**condiciones B**: formación de enoles); similar a M.L. Hammond *et al.*, J. Med. Chem. 1989, 32, 1006–1020 y D.J. Goldsmith *et al.*, J. Org. Chem. 1980, 45, 3989–3993 y G. Grandolini *et al.*, Gazzetta Chimica Italiana 1976, 106, 1083–1094.

A una solución de formiato de etilo (CAS No. [109–94–4]; 2,0 – 6,0 eq.) en tolueno se agrega hidruro de sodio (3,0 eq., 60% de pureza) a 0 °C. Después de agitarlo durante 39 minutos, se agrega una solución de la respectiva cetona (1,0 eq.) en tolueno a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o a 45 °C hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, 2 horas o de un día para otro). La mezcla de reacción se neutraliza con 2 N de ácido clorhídrico acuoso y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se desecan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a baja presión. El producto crudo obtenido se usa en la reacción subsiguiente sin realizar etapas de purificación adicionales.

Procedimiento general B (GP B):

Formación de furoindazol (**4a/b** → **5**, Esquema 1 o **18a/b** → **19**, Esquema 3 o **22a/b** → **23**, Esquema 4); similar a G. Grandolini *et al.*, Gazzetta Chimica Italiana 1976, 106, 1083–1094 y W.A. Remers *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 421–422.

A una solución de los respectivos enamina o enol (1,0 eq.) en etanol se agrega una solución de hidrato de hidrazina 1:1 (CAS No. [7803–57–8]; 5,0 eq.) o diclorhidrato de hidrazina (CAS No. [5341–61–7]; 2,0 eq.) en agua o etanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 60 – 70 °C hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, 2 horas o de un día para otro). Después de neutralizar con hipoclorito de sodio a 0 °C, la mezcla bifásica se concentra a baja presión. El residuo se somete directamente a cromatografía de columna (SiO_2) o se divide entre el agua y el acetato de etilo. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se filtran y se concentran a baja presión para obtener el compuesto base crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) cuando corresponde.

Procedimiento general C (GP C):

Alquilación de furoindazol (**5** → **8**, Esquema 1 o **19** → **20**, Esquema 3 o **23** → **24**, Esquema 4)

(**condiciones A**: reacción Mitsunobu; análogo a D.L. Selwood *et al.*, J. Med. Chem. 2009, 52, 2694–2707)

A una solución del respectivo furoindazol (1,0 eq.) y alcohol (1 – 2 eq.) en tolueno a temperatura ambiente se agrega tri–*n*–butilfosfina (CAS No. [998–40–3]; 1,5 – 3 eq.) y *N,N,N',N'*–tetrametilazodicarboxamida (TMAD, CAS No. [10465–78–8]; 1,5 – 3 eq.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de una día para otro). La mezcla de reacción se diluye en agua y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con diclorometano (dos o tres veces), las fases orgánicas se desecan con $MgSO_4$ o Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El material crudo obtenido se somete a cromatografía de columna (SiO_2) para obtener el producto de alquilación deseado. Normalmente, se obtienen 2 indazoles sustituidos como productos principales.

Alquilación de furoindazol (**5** → **8**, Esquema 1 o **19** → **20**, Esquema 3 o **23** → **24**, Esquema 4)

(**condiciones B**: reacción con (pseudo)haluros de alquilo)

Una solución del respectivo furoindazol (1,0 eq.) y (pseudo)haluros de alquilo (1,5 – 3 eq.) en acetonitrilo o acetato de etilo a temperatura ambiente se somete a tratamiento con carbonato de potasio (5 – 15 eq.) and *N,N*–dimethylpyridin–4–amine (DMAP, CAS No. [1122–58–3]; 2,5 mol%). La mezcla de reacción se agita a 60 – 70 °C hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de un día para otro o varios días). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra a baja presión, y el residuo se somete a cromatografía (SiO_2) para obtener el producto de alquilación deseado.

Procedimiento general D (GP D):

Saponificación de éster de furoindazol (**8** → **9**, Esquema 1)

Una solución del respectivo éster de furoindazol (1,0 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1:1) a temperatura ambiente con hidróxido de litio acuoso (2 M, 15 eq.). En algunos casos, se usa el hidróxido de sodio acuoso (30 eq.) en THF. La mezcla de reacción se agita a 60 – 70 °C hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de un día para otro). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso a pH 3 – 5 y se extrae con acetato de etilo. El ácido carboxílico deseado se precipita en la fase acuosa (potencialmente como sal HCl) y puede aislarse mediante filtración y desecado, y se usa en la reacción subsiguiente sin realizar pasos de purificación adicionales. Opcionalmente, las fases se separan; la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_2, se filtra y se concentra a baja presión para obtener el ácido carboxílico deseado que se usa en la reacción subsiguiente sin realizar etapas de purificación adicionales.

Procedimiento general E (GP E):

Carboxilación de bromuro de furoindazol (**20** → **21**, Esquema 3)

El bromuro de furoindazol (1,0 eq.) se coloca en un autoclave de acero, en atmósfera de argón, y se disuelve en dimetilsulfóxido (aprox. 15 ml/mmol). Se agregan acetato de paladio (II) (5,0 mol%), 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (CAS No. [12150–46–8]; 0,20 eq.) y acetato de potasio (4,0 eq.), y la mezcla se purga 3 veces con monóxido de carbono. La mezcla se agita durante 30 minutos a 20°C, a una presión de monóxido de carbono de aprox. 11 bares. El autoclave se configura en vacío nuevamente, luego se aplica una presión de monóxido de carbono de aprox. 15 bares, y la mezcla se calienta a 100 °C hasta que la TLC y la LCMS indique que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, 23 horas), lo que genera un presión máxima de aprox. 18 bares. La reacción se enfría a temperatura ambiente, la presión se libera, y la

mezcla de reacción se agrega a agua helada. La mezcla se acidifica con 1 M HCl acuoso (pH de aprox. 2,5), se agita durante 20 minutos y se diluye con diclorometano o acetato de etilo. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con diclorometano o acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se desecan, se filtran y se concentran a baja presión. El ácido carboxílico crudo obtenido se transfiere a la siguiente etapa sin realizar purificación adicional.

Procedimiento general F (GP F):

Formilación de furoindazoles de Vilsmeier–Haack (**24** → **25**, Esquema 4)

Se agrega cloruro de fosforilo (10 eq.) por goteo, enfriándolo con hielo, a *N,N*–dimetilformamida (10 eq.) y se agita durante 15 minutos. Se agrega una solución de furoindazol (1,0 eq.) en *N,N*–dimetilformamida por goteo, la mezcla se entibia a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, 1 – 2 horas). Se vierte la mezcla de reacción en agua congelada y el pH se ajusta a 9 aprox. agregándole hidróxido de sodio acuoso (4 M). La mezcla se extrae con diclorometano, las fases se separan, y los gases orgánicos combinados se desecan, se filtran y se concentran a baja presión. El aldehído crudo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) cuando corresponda.

Procedimiento general G (GP G):

Formación de amidas (**9** → **(I)**, Esquema 1 o **21** → **(Ia)**, Esquema 3)

(**condiciones A**: acoplamiento amídico)

Una solución de ácido carboxílico o la sal correspondiente (1,0 eq.) en DMF se somete a tratamiento con HATU (1,5 eq.) y DIPEA (3,0 eq.), y se agita durante algunos minutos a temperatura ambiente; en ese momento, se agrega el componente amina (1 – 1,5 eq.) y se sigue agitando a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (normalmente, de un día para otro). En la mayoría de los casos, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada. En algunos casos, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se deseca, se filtra y se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) para obtener la amida deseada. Opcionalmente, una solución de ácido carboxílico o la sal correspondiente (1,0 eq.) en DMF se somete a tratamiento con 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosfinano 2,4,6–trióxido (T3P, 50wt% de solución en DMF, 1,5–3 eq.), DIPEA (3–5 eq.) y el componente amina (1 – 1,5 eq.), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indique que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de un día para otro). La mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada.

Formación de amidas (**20** → **(Ia)**, Esquema 3)

(**condiciones B**: carbonilación de bromuros para obtener amidas directamente)

Una solución de bromuro de furoindazol (1,0 eq.) en 1,4–dioxano (con aprox. 1% de agua) se somete a tratamiento con la amina correspondiente (3–5 eq.), hexacarbonilo de molibdeno (CAS No. [13939–06–5]; 2,0 eq.), carbonato de sodio (CAS No. [497–19–8]; 3,0 eq.), tri–*ter*–tetrafluoroboato butilfosfonio (CAS No. [131274–22–1]; 0,10 eq.) y acetato de paladio(II) (CAS No. [3375–31–3]; 0,20 eq.) La mezcla de reacción se agita vigorosamente a 120 – 140 °C hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, 18 horas). La mezcla se enfría a temperatura ambiente, los sólidos se filtran con Celite y se enjuagan con acetato de etilo. El filtrado se concentra a baja presión y el producto crudo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa.

Formación de amidas (**25** → **(Ia)**, Esquema 4)

(**condiciones C**: conversión de aldehídos en amidas); similar a J.K. Taylor *et al.*, Synthesis 2003, 7, 1055–1064.

Una solución de aldehído de furoindazol (1,0 eq.) en DMSO o THF se somete a tratamiento con la amina correspondiente (5,0 eq.), cianuro de sodio (1,0 eq.) y dióxido de manganeso(IV) (15 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega otra cantidad de dióxido de manganeso(IV) (15 eq.) y se sigue agitando a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (24 horas o varios días). La mezcla de reacción se filtra con Celite, el filtrado se concentra a baja presión y el producto crudo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada.

Procedimiento general H (GP H):

Formación de amidas (**9** → **(I)**, Esquema 1 o **21** → **(Ia)**, Esquema 3)

(**condiciones A**: acoplamiento amídico)

Una solución de ácido carboxílico o la sal correspondiente (1,0 eq.) en DMF se somete a tratamiento con HATU (1,5 eq.) y DIPEA (3–6 eq.), y se agita durante algunos minutos a temperatura ambiente; en ese momento, se agrega el componente amina (1 – 1,5 eq.) y se sigue agitando a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de un día para otro). En la mayoría de los casos, la mezcla de reacción se diluye con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua, se deseca con un filtrado hidrofóbico y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada. En algunos casos, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada.

Formación de amidas (**9** → **(I)**, Esquema 1 o **21** → **(Ia)**, Esquema 3)

(**condiciones B**: acoplamiento amídico)

Una solución de ácido carboxílico o la sal correspondiente (1,0 eq.) en DMF se somete a tratamiento con HATU (1,5 eq.) y DIPEA (3–6 eq.) y se agita durante algunos minutos a temperatura ambiente; en ese momento, se agrega el componente amina (1 – 2 eq.) y se sigue agitando hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de un día para otro). En la mayoría de los casos, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se deseca con Na_2SO_4, se filtra mediante filtrado hidrofóbico, y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada. En algunos casos, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada.

(**condiciones C:** acoplamiento amídico)

Una solución de ácido carboxílico o la sal correspondiente (1,0 eq.) en THF (y a veces en DMF para disolver) se somete a tratamiento con HATU (1,5 eq.) y DIPEA (3–6 eq.) y se agita durante algunos minutos a temperatura ambiente; en ese momento, se agrega el componente amina (1 – 2 eq.) y se sigue agitando a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, 72 horas). En la mayoría de los casos, la mezcla de reacción se diluye con $NaHCO_3$ saturado/agua (1:5) y acetato de etilo, y se agita durante 30 minutos. Las fases se separan, y la fase de acetato de etilo se extrae con agua. La fase orgánica combinada se deseca con Na_2SO_4, se filtra mediante filtrado hidrofóbico, y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada. En algunos casos, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada.

(condiciones D: acoplamiento amídico)

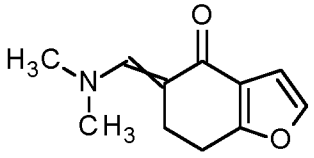
Una solución de ácido carboxílico o la sal correspondiente (1,0 eq.) en DMF o THF se somete a tratamiento con HATU (1,5 eq.) y DIPEA (3–6 eq.) y se agita durante algunos minutos a temperatura ambiente; en ese momento, se agrega el componente amina (1 – 1,5 eq.) y se sigue agitando a temperatura ambiente hasta que la TLC y la LCMS indiquen que el material de inicio se utilizó por completo (por lo general, de un día para otro). En la mayoría de los casos, la mezcla de reacción se diluye con bicarbonato de sodio saturado/agua (1:5) y acetato de etilo, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se deseca mediante un filtrado hidrofóbico o con sulfato de sodio, y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada. En algunos casos, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener la amida deseada.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – INTERMEDIARIOS

Intermediario 1:

Paso 1

(5*E/Z*)–5–[(dimetilamino)metiliden]–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona

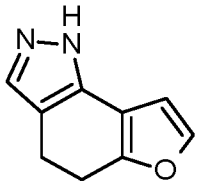


De acuerdo con GP A (condiciones A) 6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona (comercialmente disponible, CAS Nro. [16806–93–2]; 5,00 g, 36,7 mmol) se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,20 eq., 7,68 g, 44,1 mmol) en tolueno (100 ml) a 100 °C durante 2 h. Se agregó otra cantidad de 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametilmetanodiamina (1,20 eq., 7,68 g, 44,1 mmol) y la agitación a 100 °C continuó durante otras 6 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 192 $[M+H]^+$.

Paso 2

4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol

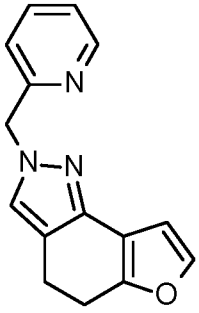


De acuerdo con GP B (5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona en bruto (1,0 eq., 7,0 g, 37 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (5,0 eq., 8,9 ml, 180 mmol) en etanol (100 ml) a 70 °C durante 3 h para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH), el compuesto del título (5,6 g, 35% en dos pasos).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 161 $[M+H]^+$.

Paso 3

2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol



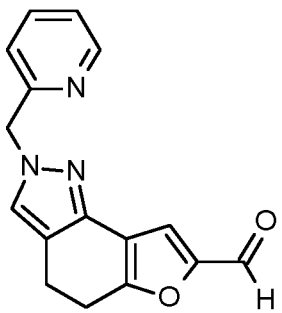
De acuerdo con GP C (condiciones B) 4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol (1,0 eq., 5,6 g, 35 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con 2–(bromometil)piridina (1,2 eq., 7,2 g, 42 mmol), carbonato de potasio (15 eq., 73 g, 530 mmol) y DMAP (2,5% molar, 110 mg, 880 µmol) en EtOAc (150 ml) a 75 °C durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH), el compuesto del título (6,0 g, 52%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,86 (s, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,03–7,05 (m, 1H), 7,27–7,31 (m, 1H), 7,57–7,60 (m, 2H), 7,76 (dt, 1H), 8,52–8,53 (m, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 252 $[M+H]^+$.

Paso 4

2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carbaldehído



De acuerdo con GP F 2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol (1,00 eq., 1,00 g, 3,98 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con tricloruro fosfórico (CAS Nro. [10025–87–3]; 5,0 eq., 1,9 ml, 20 mmol) y DMF

(5,0 eq., 1,5 ml, 20 mmol) a RT durante 1 h para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH) y la HPLC preparativa subsiguiente, el compuesto del título (63 mg, 5%).

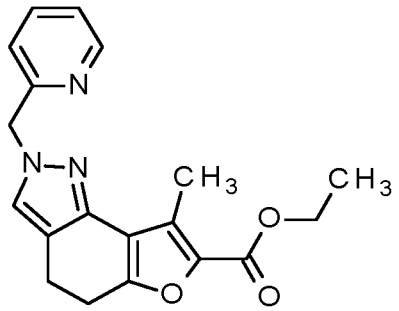
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,91–2,95 (m, 2H), 3,00–3,04 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,52–8,54 (m, 1H), 9,52 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$.

Intermediario 2:

Paso 1

8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



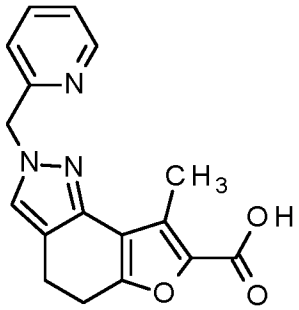
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 3,0 g, 12 mmol) se hizo reaccionar con 2–(bromometil)piridina (1,6 eq., 3,4 g, 20 mmol), carbonato de potasio (15,0 eq., 25,3 g, 183 mmol) y DMAP (2,5% molar, 37 mg, 300 µmol) en EtOAc (200 ml) a 75 °C durante 44 h. Se agregó otra cantidad de 2–(bromometil)piridina (1,3 eq., 2,7 g, 16 mmol) y DMAP (2,5% molar, 37 mg, 300 µmol) y la agitación a 75 °C continuó durante otros 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/DCM), el compuesto del título (3,7 g, 71%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,85–2,95 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,53–8,55 (m, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (3,68 g, 10,9 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 82 ml, 160 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (40 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2–3) con ácido clorhídrico acuoso 6 N y la dilución con EtOAc se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración. El precipitado se tomó con EtOAc, se secó con Na_2SO_2, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (1,9 g, 54%).

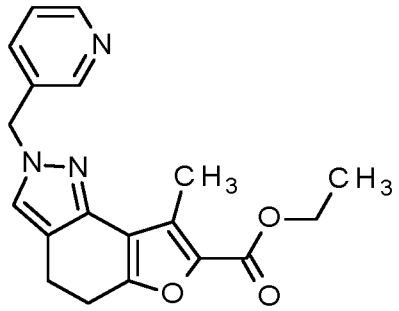
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,84–2,93 (m, 4H), 5,39 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,53–8,55 (m, 1H), 12,80 (br, s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$.

Intermediario 3:

Paso 1

8–metil–2–[(piridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



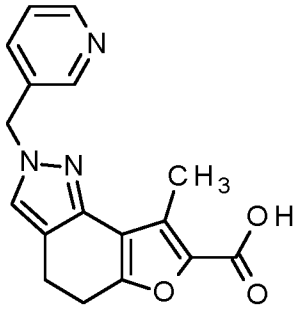
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 1,0 g, 4,1 mmol) se hizo reaccionar con (piridin–3–il)metanol (1,10 eq., 487 mg, 4,47 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 1,6 ml, 6,5 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 1,1 g, 6,5 mmol) en tolueno (30 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, DCM/MeOH) y la trituración con hexano, el compuesto del título (1,6 g, 75% de pureza, 70%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,36–7,39 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(piridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(piridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,50 g, 75% de pureza, 3,33 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 82 ml, 160 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (20 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 4) con ácido clorhídrico acuoso 4N se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (331 mg, 77% de pureza, 25%).

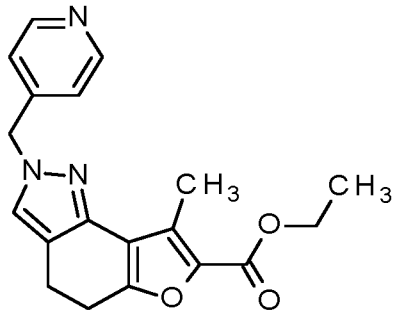
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46 (s, 3H), 2,82–2,91 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 7,38 (ddd, 1H), 7,64–7,67 (m, 2H), 8,50 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 12,83 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$.

Intermediario 4:

Paso 1

8–metil–2–[(piridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



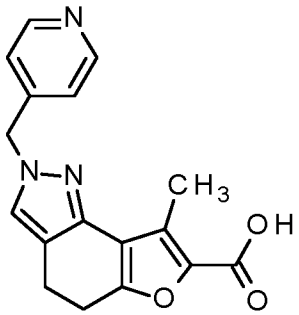
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 1,0 g, 4,1 mmol) se hizo reaccionar con (piridin–4–il)metanol (1,10 eq., 487 mg, 4,47 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 1,6 ml, 6,5 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 1,1 g, 6,5 mmol) en tolueno (30 ml) a RT hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de (piridin–4–il)metanol (0,40 eq., 175 mg, 1,6 mmol), tri–*n*–butilfosfina (0,4 eq., 0,4 ml, 1,6 mmol) y TMAD (0,4 eq., 0,3 g, 1,6 mmol) y la agitación continuó durante 2 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, DCM/MeOH), el compuesto del título (3 g, 20% de pureza, 44%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,87–2,97 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,13–7,15 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,52–8,53 (m, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(piridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(piridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (3 g, 20% de pureza, 4 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 31 ml, 61 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (22 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 4N (pH 4), se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (467 mg, 35%).

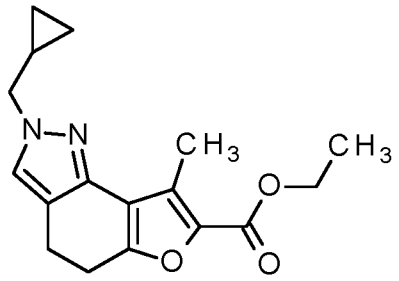
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,45 (s, 3H), 2,85–2,94 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 7,13–7,15 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,52–8,53 (m, 2H), 12,81 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$.

Intermediario 5:

Paso 1

2–(ciclopropilmetil)–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



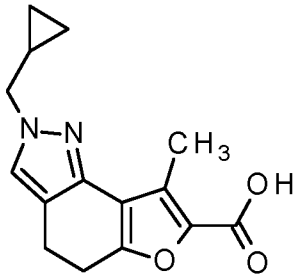
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 1,0 g, 4,1 mmol) se hizo reaccionar con ciclopropilmetanol (1,5 eq., 490 µL, 6,1 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 1,6 ml, 6,5 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 1,1 g, 6,5 mmol) en tolueno (20 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–HP SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (957 mg, 75%) junto con el correspondiente N1–isómero (155 mg, 12%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,33–0,37 (m, 2H), 0,49–0,54 (m, 2H), 1,18–1,26 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,56 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–(ciclopropilmetil)–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–(ciclopropilmetil)–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 955 mg, 3,18 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 24 ml, 48 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (22 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 6 N (pH 4), se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (945 mg, 100%).

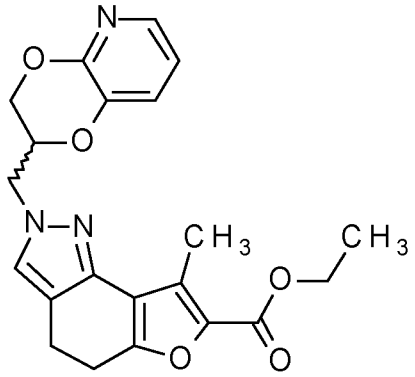
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,33–0,37 (m, 2H), 0,49–0,54 (m, 2H), 1,17–1,27 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,82–2,91 (m, 4H), 3,91 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 12,81 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$.

Intermediario 6:

Paso 1

2–{[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



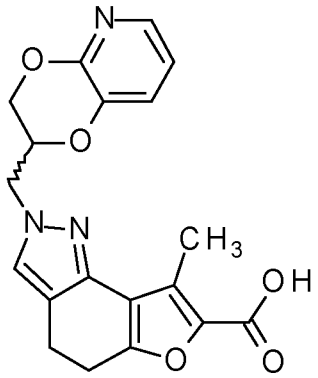
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 930 mg, 3,78 mmol) se hizo reaccionar con 4–metilbenceno–1–sulfonato de [(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–il]metilo (preparación descrita en: G. Guillaumet *et al.*, Tetrahedron 2004, 60, 6461–6473, cpd. 16B; 1,5 eq., 1,8 g, 5,7 mmol), carbonato de potasio (15 eq., 7,8 g, 57 mmol) y DMAP (0,30 eq., 140 mg, 1,1 mmol) en MeCN (50 ml) a 60 °C durante 9 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna dos veces (Si–HP SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (443 mg, 28%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,84–2,94 (m, 4H), 4,18–4,29 (m, 3H), 4,36–4,48 (m, 2H), 4,53 (dd, 1H), 4,62–4,66 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–{[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



En una modificación de GP D, 2–{[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 418 mg, 1,06 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de sodio acuoso (4 M; 30 eq., 7,9 ml, 32 mmol) en THF (6 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 6 N (pH 2) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración. El filtrado se mantuvo. El precipitado se tomó con EtOAc, se secó con Na_2SO_2, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar una primera cosecha del ácido carboxílico deseado (190 mg, 47%). El filtrado obtenido anterior se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una segunda cosecha del ácido carboxílico deseado (160 mg, 39%).

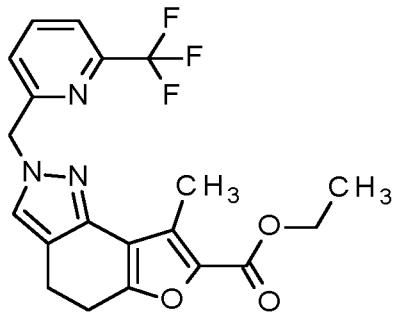
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,48 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 4,20 (dd, 1H), 4,36–4,47 (m, 2H), 4,52 (dd, 1H), 4,62–4,67 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 12,83 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

Intermediario 7:

Paso 1

8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



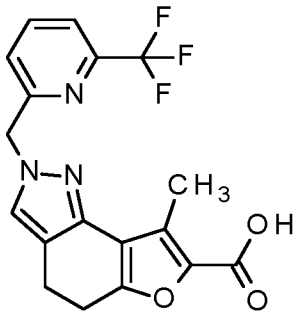
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 500 mg, 2,03 mmol) se hizo reaccionar con 2–(clorometil)–6–(trifluorometil)piridina (1,5 eq., 596 mg, 3,05 mmol), carbonato de potasio (15,0 eq., 4,21 g, 30,5 mmol) en MeCN (10 ml) a 60 °C durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (493 mg, 57%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,87–2,96 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,08 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (438 mg, 1,19 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (1 M; 15 eq., 18 ml, 18 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (35 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el ácido carboxílico deseado (405 mg, 87%).

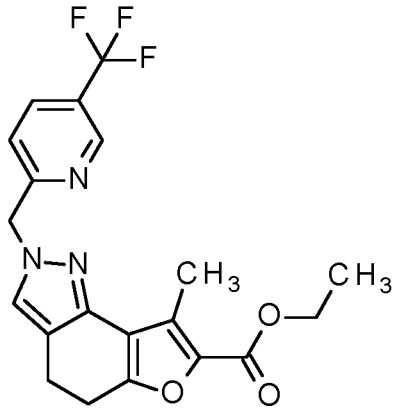
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,86–2,94 (m, 4H), 5,51 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 12,84 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Intermediario 8:

Paso 1

8–metil–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



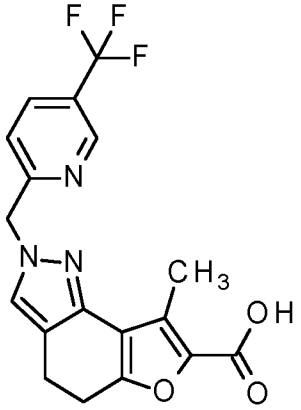
En una modificación de GP C (condiciones B), una solución helada de 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 171 mg, 694 µmol) en DMF (6 ml) se trató con hidruro de sodio (CAS Nro. [7646–69–7]; 55% de pureza, 1,2 eq., 36 mg, 830 µmol) durante 30 minutos, tras lo cual se agregó 2–(bromometil)–5–(trifluorometil)piridina (1,20 eq., 200 mg, 833 µmol), la mezcla de reacción se calentó hasta RT y la agitación continuó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y el material obtenido se sometió a cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 24%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,87–2,96 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,54 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,95 (d, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (76,0 mg, 187 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (1 M; 30 eq., 5,6 ml, 5,6 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (20 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (71 mg, 84%).

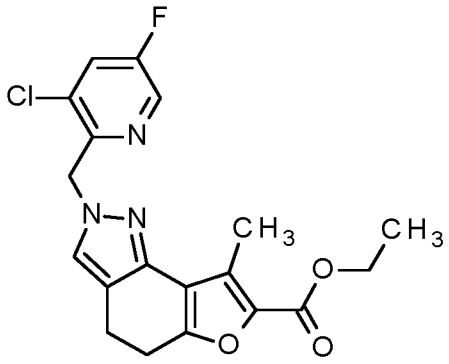
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,86–2,94 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 12,80 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Intermediarios 9–1 y 9–2:

Paso 1

2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 500 mg, 2,03 mmol) se hizo reaccionar con 2–(bromometil)–3–cloro–5–fluoropiridina (1,5 eq., 684 mg, 3,05 mmol), carbonato de potasio (15,0 eq., 4,21 g, 30,5 mmol) en MeCN (10 ml) a 60 °C durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (364 mg, 44%).

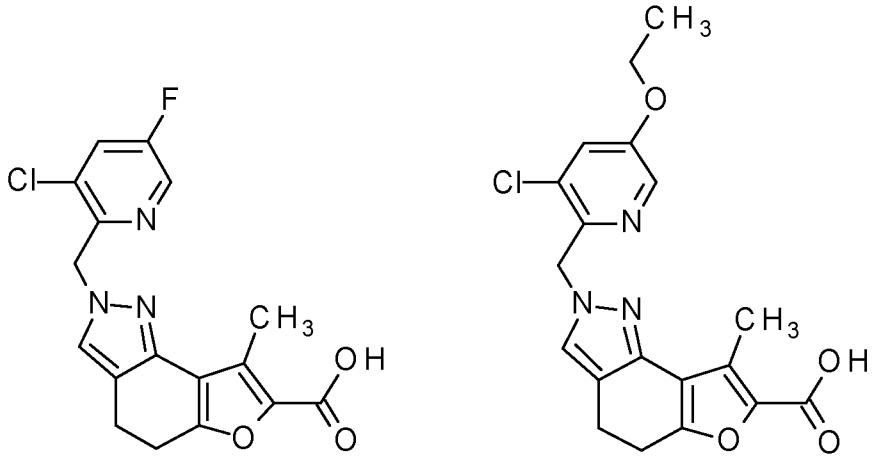
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 390/392 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Cl).

Paso 2

Ácido 2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 9–1) y

Ácido 2–[(3–cloro–5–etoxipiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 9–2)



De acuerdo con GP D, 2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 355 mg, 911 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (1 M; 15 eq., 14 ml, 14 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (27 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla 1:1 de los compuestos del título (405 mg).

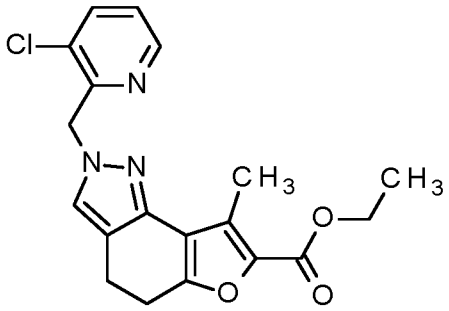
9–1: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m/z = 362/364 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Cl).

9–2: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 388/390 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Cl).

Intermediario 10:

Paso 1

2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



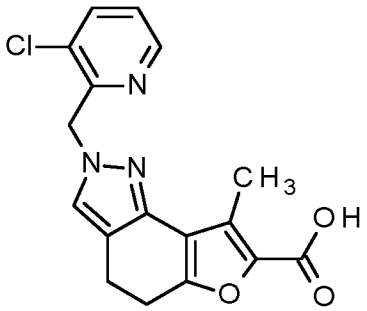
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 250 mg, 1,02 mmol) se hizo reaccionar con 3–cloro–2–(clorometil)piridina (1,50 eq., 247 mg, 1,52 mmol), carbonato de potasio (15 eq., 2,1 g, 15 mmol) en MeCN (5 ml) a 60 °C hasta el día siguiente para proporcionar, luego de la filtración, el compuesto del título en bruto (388 mg, 95%) el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,84–2,94 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 372/374 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Cl).

Paso 2

Ácido 2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 382 mg, 1,03 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (1 M; 15 eq., 7,7 ml, 15 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C durante 3 días. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 4N (pH 4) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración, lavó con agua y se secó para proporcionar una primera cosecha del ácido carboxílico deseado (204 mg, 57%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una segunda cosecha del ácido carboxílico deseado (123 mg, 31%).

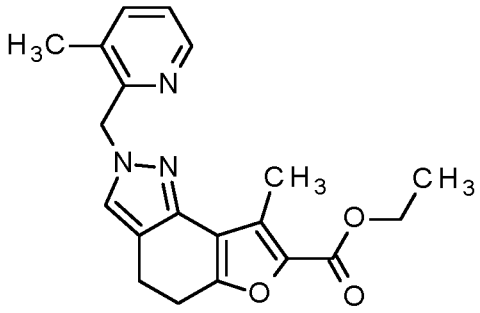
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,42 (s, 3H), 2,83–2,91 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 12,81 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 344/346 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Cl).

Intermediario 11:

Paso 1

8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



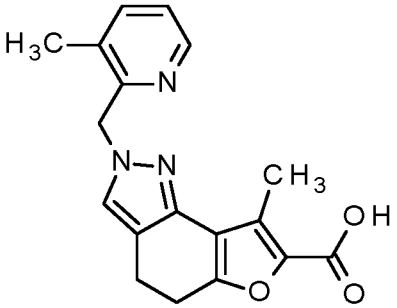
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 264 mg, 1,07 mmol) se hizo reaccionar con 2–(clorometil)–3–metilpiridina cloruro de hidrógeno (1/1) (1,50 eq., 286 mg, 1,61 mmol), carbonato de potasio (15 eq., 2,2 g, 16 mmol) en MeCN (5 ml) a 60 °C durante dos días para proporcionar, luego de la filtración, el compuesto del título en bruto (413 mg, 100%), el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,82–2,92 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 400 mg, 1,14 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (1 M; 15 eq., 17 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 4N (pH 4) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar una primera cosecha del ácido carboxílico deseado (209 mg, 56%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una segunda cosecha del ácido carboxílico deseado (54 mg, 12%).

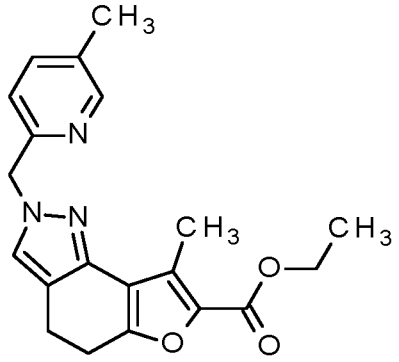
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,81–2,90 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 12,79 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$.

Intermediario 12:

Paso 1

8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



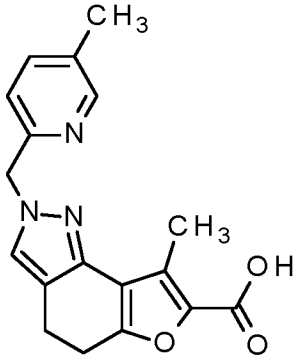
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (5–metilpiridin–2–il)metanol (1,50 eq., 225 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (395 mg, 88%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,84–2,94 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 388 mg, 1,10 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,3 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (16 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (328 mg, 85%).

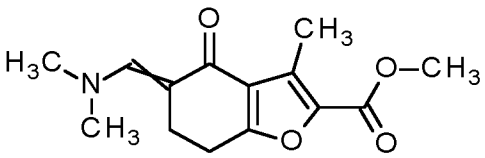
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,27 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 12,78 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$.

Intermediario 13:

Paso 1

(5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de metilo

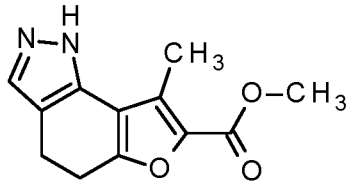


De acuerdo con GP A (condiciones A), 3–metil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de metilo (comercialmente disponible, CAS Nro. [40200–70–2]; 10,0 g, 48,0 mmol) se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N,N,N',N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,2 eq., 12 ml, 58 mmol) en tolueno (100 ml) a 100 °C hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de 1–*ter*–butoxi–*N,N,N',N'*–tetrametilmetanodiamina (0,50 eq., 5,0 ml, 24 mmol) y la agitación a 100 °C continuó durante otros 5 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,95/1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$.

Paso 2

8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo



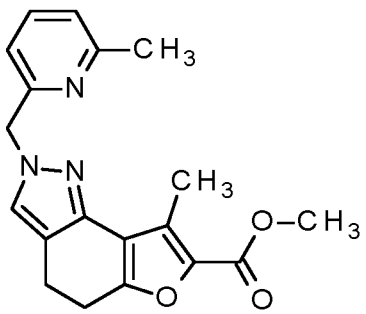
De acuerdo con GP B, (5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de metilo en bruto (1,0 eq., 13 g, 48 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (4,0 eq., 9,5 ml, 195 mmol) en etanol (150 ml) a 70 °C durante 4 h y a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (771 mg, 7% en 2 pasos).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,51 (s, 3H; parcialmente cubierto por el pico de solvente), 2,84–2,93 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 233 $[M+H]^+$.

Paso 3

8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo



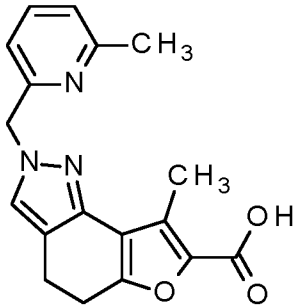
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,0 eq., 770 mg, 3,3 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con 2–(bromometil)–6–metilpiridina (1,50 eq., 926 mg, 4,98 mmol), carbonato de potasio (10 eq., 4,6 g, 33 mmol) en MeCN (10 ml) a 60 °C hasta el día siguiente para proporcionar, luego de la filtración, el compuesto del título en bruto (1,27 g, 100%), el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46–2,46 (m, 6H), 2,85–2,94 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,62–7,66 (m, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$.

Paso 4

Ácido 8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



En una modificación de GP D, 8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,0 eq., 1,2 g, 2,2 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con hidróxido de sodio acuoso (4 M; 30 eq., 17 ml, 66 mmol) en THF (14 ml) a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 4–5) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (980 mg, 85% de pureza, 100%).

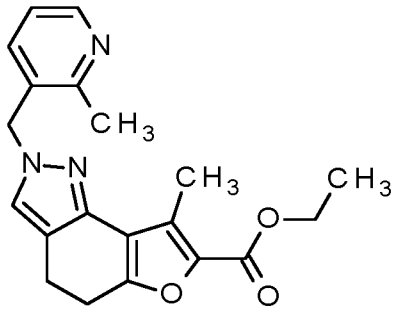
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,45–2,46 (m, 6H), 2,84–2,92 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,62–7,66 (m, 2H), 12,52 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$.

Intermediarios 14–1 y 14–2:

Paso 1

8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (2–metilpiridin–3–il)metanol (1,50 eq., 225 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (315 mg, 71%).

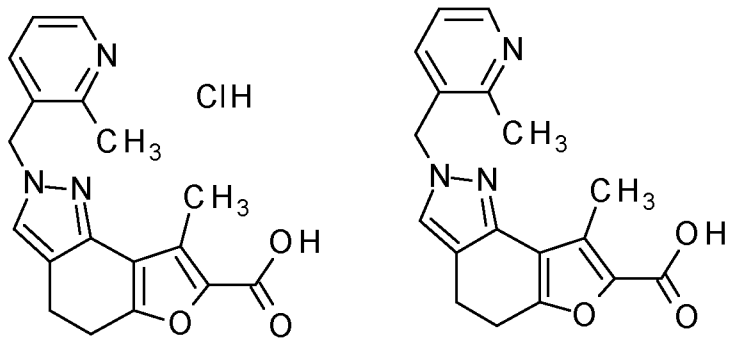
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,84–2,94 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,17–7,25 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico cloruro de hidrógeno (1/1) y

Ácido 8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 313 mg, 891 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,7 ml, 13 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (14 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 6 N (pH 4) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato del ácido carboxílico deseado (Intermediario 14–1, 225 mg, 67%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (Intermediario 14–2, 47 mg, 15%).

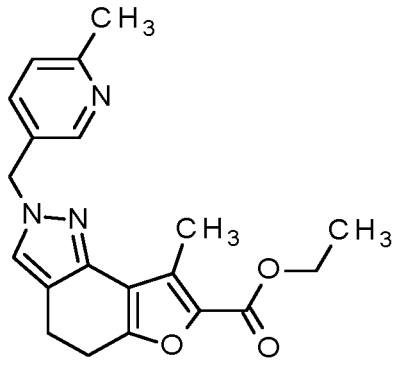
14–1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,86–2,94 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,73–7,77 (m, 1H), 7,83–7,85 (m, 1H), 8,65 (dd, 1H), 12,84 (br. s., 1H).

14–1: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M–Cl^–]^+$.

Intermediarios 15–1 y 15–2:

Paso 1

8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (6–metilpiridin–3–il)metanol (1,50 eq., 225 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (299 mg, 66%).

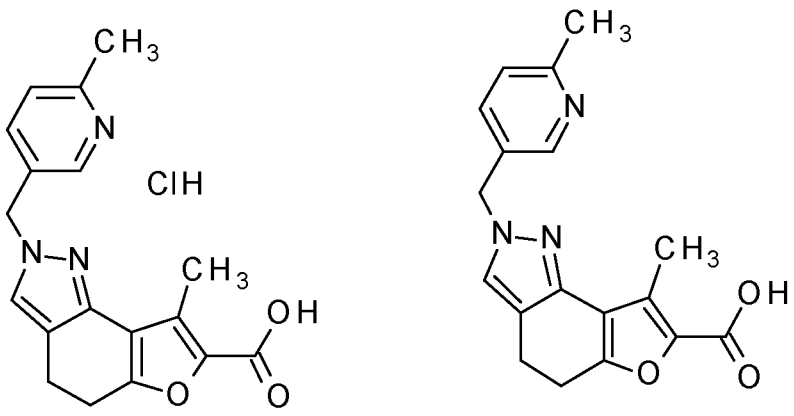
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,40 (d, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico cloruro de hidrógeno (1/1) y

Ácido 8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 291 mg, 828 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,2 ml, 12 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (12 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 6 N (pH 3) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato del ácido carboxílico deseado (Intermediario 15–1, 195 mg, 63%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (Intermediario 15–2, 44 mg, 15%).

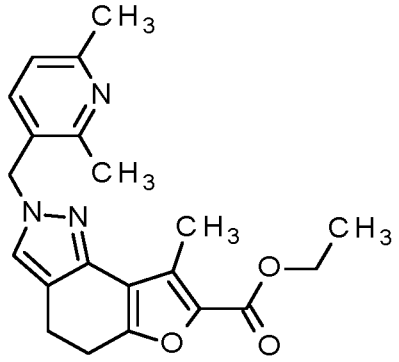
15–1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,82–2,91 (m, 4H), 5,39 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 12,84 (br. s., 1H).

15–1: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M–Cl^–]^+$.

Intermediarios 16–1 y 16–2:

Paso 1

2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (2,6–dimetilpiridin–3–il)metanol (1,50 eq., 251 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (312 mg, 63%).

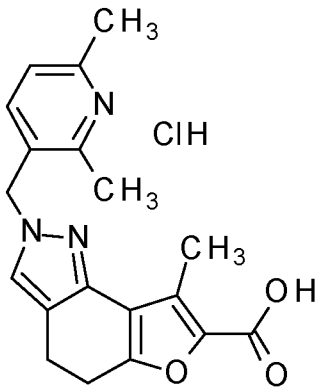
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,55 (s, 1H).

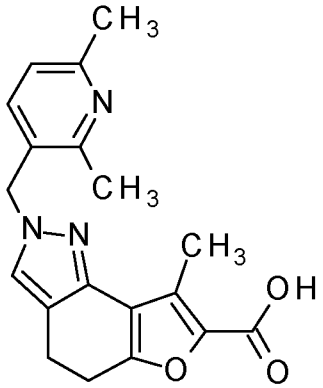
UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico cloruro de hidrógeno (1/1) y

Ácido 2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico





De acuerdo con GP D, 2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 305 mg, 835 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,3 ml, 13 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (12 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 6 N (pH 3) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato del ácido carboxílico deseado (Intermediario 16–1, 86 mg, 27%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (Intermediario 16–2, 91 mg, 24%).

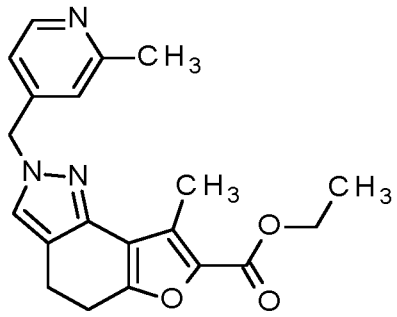
16–1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,62 (br. s., 3H), 2,74 (br. s., 3H), 2,84–2,93 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 7,57 (br. s., 2H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 12,83 (br. s., 1H).

16–1: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M–Cl^–]^+$.

<u>Intermediarios 17–1 y 17–2</u>:

<u>Paso 1</u>

8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (2–metilpiridin–4–il)metanol (1,10 eq., 165 mg, 1,34 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (12 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/ hexano), el compuesto del título (524 mg, 44% de pureza, 54%).

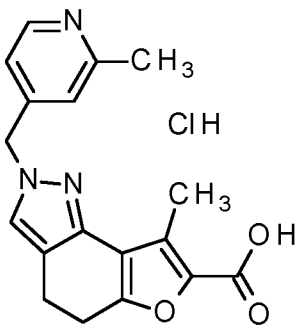
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,85–2,95 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,38 (d, 1H).

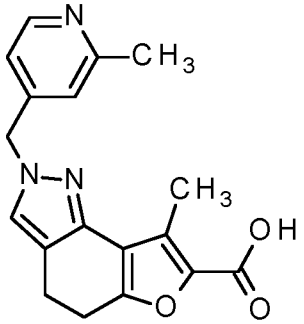
UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$.

<u>Paso 2</u>

Ácido 8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico cloruro de hidrógeno (1/1) y

Ácido 8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico y





De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 522 mg, 1,22 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 17 eq., 10 ml, 21 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (12 ml) a 70 °C hasta el día siguiente y a RT durante 2 días. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 4N (pH 3,5) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato del ácido carboxílico deseado (Intermediario 17–1, 168 mg, 61%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (Intermediario 17–2, 285 mg, 50% de pureza, 36%).

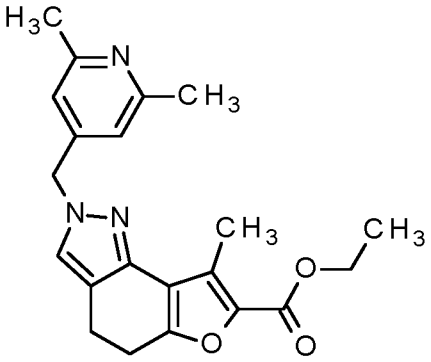
17–1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,87–2,95 (m, 4H), 5,57 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 12,84 (br. s., 1H).

17–1: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M–Cl^–]^+$.

Intermediarios 18–1 y 18–2:

Paso 1

2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (2,6–dimetilpiridin–4–il)metanol (1,50 eq., 251 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (419 mg, 83%).

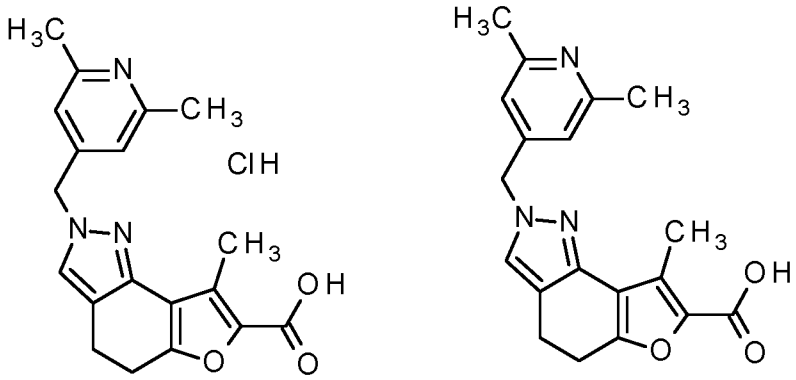
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,85–2,95 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico cloruro de hidrógeno (1/1) y

Ácido 2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 408 mg, 1,12 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,4 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (16 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación con ácido clorhídrico acuoso 6 N (pH 3) y la dilución con EtOAc, se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato del ácido carboxílico deseado (Intermediario 18–1, 94 mg, 22%). El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (Intermediario 18–2, 161 mg, 32%).

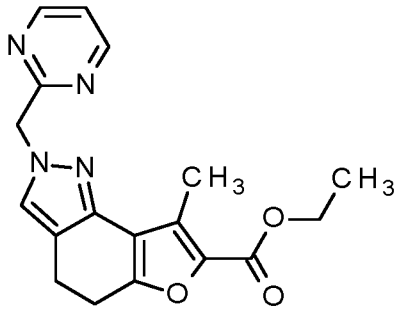
18–1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,35 (br. s., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,55 (br. s., 3H), 2,85–2,94 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,97 (br. s., 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,69 (s, 1H), 12,83 (br. s., 1H).

18–1: UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M–Cl^-]^+$.

Intermediario 19:

Paso 1

8–metil–2–[(pirimidin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



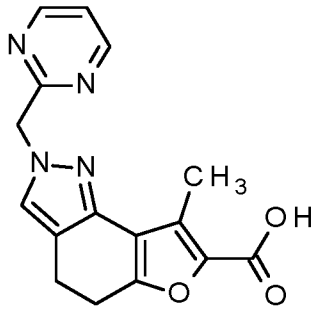
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 260 mg, 1,06 mmol) se hizo reaccionar con 2–(clorometil)pirimidina (1,50 eq., 204 mg, 1,58 mmol) y carbonato de potasio (15 eq., 2,2 g, 16 mmol) en MeCN (5 ml) a 60 °C hasta el día siguiente. Se agregó DMAP (5% molar, 6,5 mg, 53 µmol) y la agitación a 60 °C continuó durante 4 días para proporcionar, luego de la filtración, el compuesto del título en bruto (332 mg, 79%), el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,86–2,95 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,79–8,80 (m, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(pirimidin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



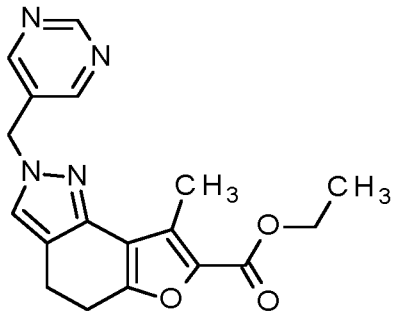
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(pirimidin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 332 mg, 834 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,3 ml, 13 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (8 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto junto con sales (1,8 g), el cual no se purificó adicionalmente.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,44 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$.

Intermediario 20:

Paso 1

8–metil–2–[(pirimidin–5–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



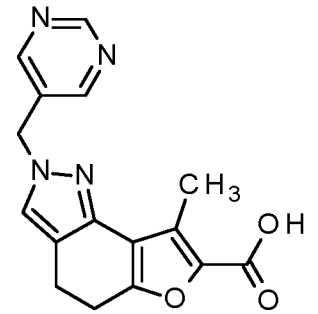
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (pirimidin–5–il)metanol (1,50 eq., 201 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, hexano/CH_2Cl_2/MeOH), el compuesto del título (483 mg, 52% de pureza, 61%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,13 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(pirimidin–5–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(pirimidin–5–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 480 mg, 52% de pureza, 738 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 5,5 ml, 11 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5,2 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (439 mg, 37% de pureza, 71%).

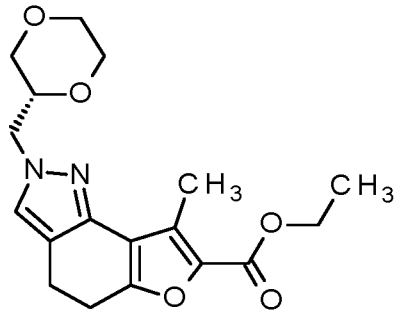
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 12,73 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,44 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$.

Intermediario 21:

Paso 1

2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

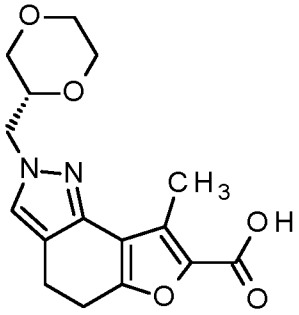


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 250 mg, 1,02 mmol) se hizo reaccionar con [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metanol (1,50 eq., 180 mg, 1,52 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 410 µL, 1,6 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 280 mg, 1,62 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente. Otra cantidad de tri–*n*–butilfosfina (0,30 eq., 76 µL, 300 µmol) y TMAD (0,30 eq., 52 mg, 0,31 mmol) se agregó y la agitación a RT continuó durante 4 días para proporcionar, tras dos cromatografías en columna consecutivas (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH), el compuesto del título (739 mg, 35–40% de pureza, 74%).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



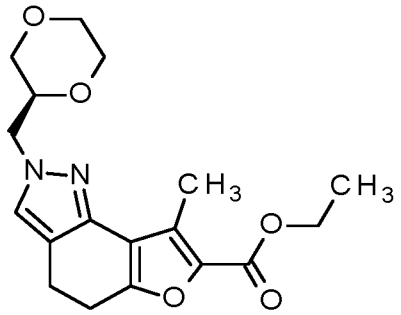
De acuerdo con GP D, 2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 739 mg, 40% de pureza, 850 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,4 ml, 13 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (6 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 3) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (712 mg, 41% de pureza, 100%).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.

Intermediario 22:

Paso 1

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



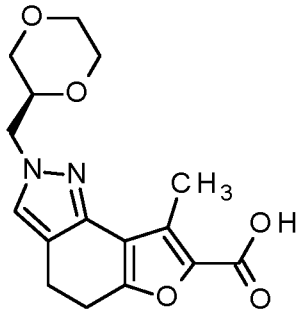
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 347 mg, 1,41 mmol) se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [406913–93–7]; 1,50 eq., 250 mg, 2,12 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 560 µL, 2,3 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 389 mg, 2,26 mmol) en tolueno (8 ml) a RT durante 4 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, hexano/ CH_2Cl_2), el compuesto del título (483 mg, 65% de pureza, 64%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 2,82–2,93 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H), 3,45 (dt, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,62–3,64 (m, 1H), 3,72–3,76 (m, 2H), 3,80–3,87 (m, 1H), 4,05–4,14 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,48 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 480 mg, 65% de pureza, 900 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 23 eq., 10 ml, 21 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (422 mg, 64% de pureza, 61%).

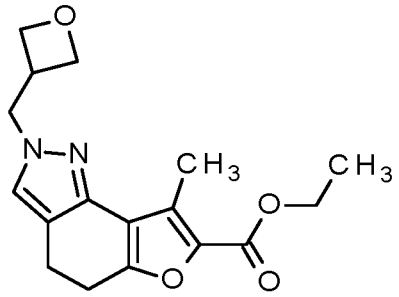
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,47 (s, 3H), 2,81–2,91 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,62–3,64 (m, 1H), 3,72–3,75 (m, 2H), 3,82–3,87 (m, 1H), 4,05–4,14 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 12,73 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.

Intermediario 23:

Paso 1

8–metil–2–[(oxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



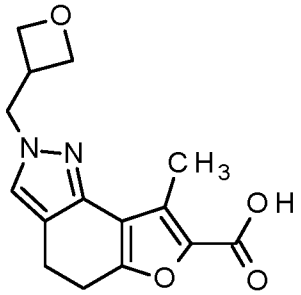
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 270 mg, 1,10 mmol) se hizo reaccionar con 3–(bromometil)oxetano (1,50 eq., 248 mg, 1,64 mmol) y carbonato de potasio (15 eq., 2,3 g, 16 mmol) en MeCN (8 ml) a 60 °C hasta el día siguiente. Se agregó DMAP (5% molar, 6,7 mg, 55 µmol) y la agitación a 60 °C continuó durante 4 días para proporcionar, luego de la filtración, el compuesto del título en bruto (509 mg, 68% de pureza, 100%), el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,81–2,85 (m, 2H), 2,88–2,92 (m, 2H), 3,36–3,40 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,35–4,43 (m, 3H), 4,49 (d, 1H), 4,64 (dd, 2H), 7,55 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(oxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



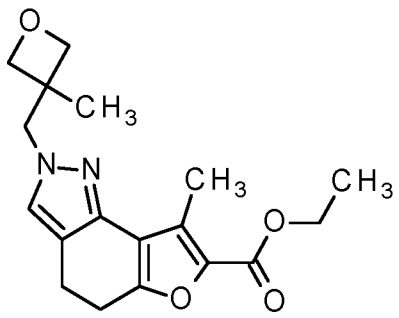
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(oxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 510 mg, 68% de pureza, 1,1 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,2 ml, 16 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 4 N acuoso (pH 6) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto junto con sales (1,9 g), el cual no se purificó adicionalmente.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,44 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$.

Intermediario 24:

Paso 1

8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



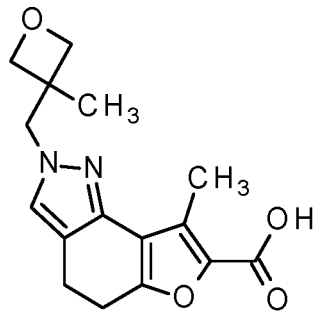
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (3–metiloxetan–3–il)metanol (1,5 eq., 190 µL, 1,8 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, hexano/ CH_2Cl_2), el compuesto del título (529 mg, 52% de pureza, 68%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,17 (s, 3H), 1,29 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,21–4,29 (m, 6H), 4,60 (d, 2H), 7,55 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 527 mg, 52% de pureza, 829 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,2 ml, 12 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (6 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 3) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (500 mg, 42% de pureza, 84%).

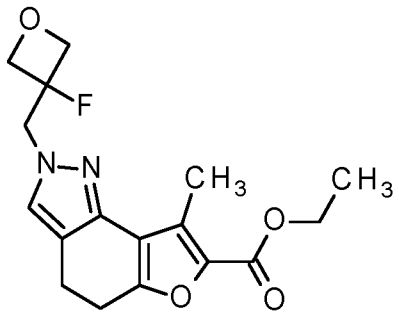
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,16 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,81–2,89 (m, 4H), 4,22 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 12,75 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Intermediario 25:

Paso 1

2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



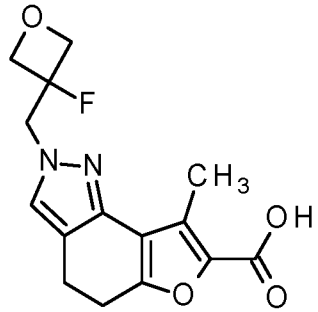
De acuerdo con GP C (condiciones B), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 270 mg, 1,10 mmol) se hizo reaccionar con 3–(bromometil)–3–fluorooxetano (1,50 eq., 278 mg, 1,64 mmol) y carbonato de potasio (15 eq., 2,3 g, 16 mmol) en MeCN (8 ml) a 60 °C hasta el día siguiente. Se agregó DMAP (5% molar, 6,7 mg, 55 µmol) y la agitación a 60 °C continuó durante 4 días para proporcionar, luego de la filtración, el compuesto del título en bruto (433 mg, 85% de pureza, 100%), el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,83–2,94 (m, 4H), 4,27 (q, 2H), 4,59–4,68 (m, 4H), 4,75–4,85 (m, 2H), 7,55 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



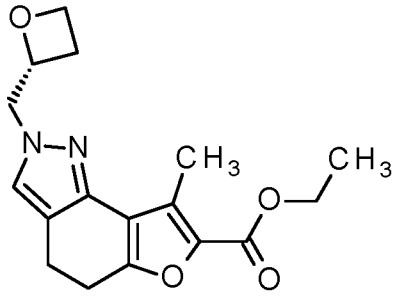
De acuerdo con GP D, 2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 433 mg, 85% de pureza, 1,1 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,3 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 4 N acuoso (pH 6) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto junto con sales (1,8 g), el cual no se purificó adicionalmente.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,46 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$.

Intermediario 26:

Paso 1

8–metil–2–{[(2R)–oxetan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



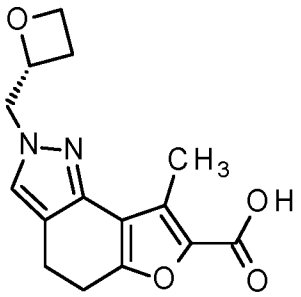
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 330 mg, 1,34 mmol) se hizo reaccionar con [(2R)–oxetan–2–il]metanol (1,50 eq., 177 mg, 2,01 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 540 µL, 2,1 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 369 mg, 2,14 mmol) en tolueno (5 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (197 mg, 46%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,37–2,46 (m, 1H), 2,60–2,68 (m, 1H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,24–4,37 (m, 5H), 4,46–4,51 (m, 1H), 4,94–5,00 (m, 1H), 7,52 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[(2R)–oxetan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



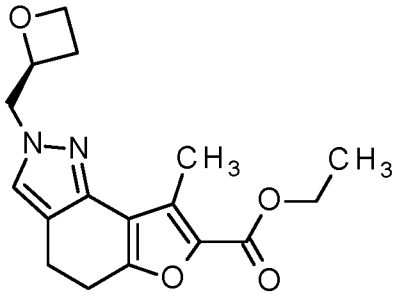
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[(2R)–oxetan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 190 mg, 601 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 4,5 ml, 9,0 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (8 ml) a 70 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (198 mg, 91%).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$.

Intermediario 27:

Paso 1

8–metil–2–{[(2S)–oxetan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



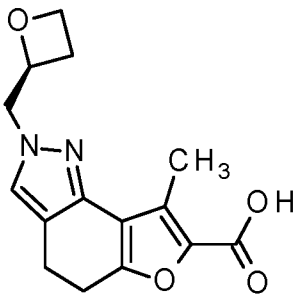
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 330 mg, 1,34 mmol) se hizo reaccionar con [(2S)–oxetan–2–il]metanol (1,50 eq., 177 mg, 2,01 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 540 µL, 2,1 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 369 mg, 2,14 mmol) en tolueno (5 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (233 mg, 53%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,37–2,46 (m, 1H), 2,60–2,68 (m, 1H), 2,83–2,94 (m, 4H), 4,24–4,37 (m, 5H), 4,47–4,51 (m, 1H), 4,94–5,00 (m, 1H), 7,52 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[(2S)–oxetan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[(2S)–oxetan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 228 mg, 721 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 5,4 ml, 11 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (198 mg, 86%).

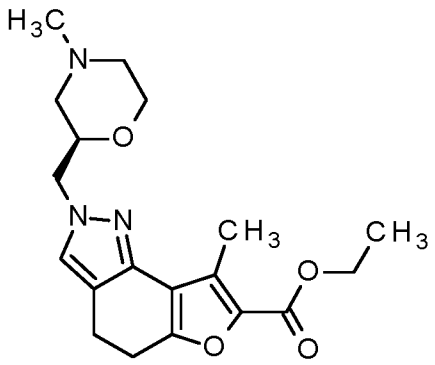
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,38–2,45 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,60–2,68 (m, 1H), 2,82–2,91 (m, 4H), 4,24–4,36 (m, 3H), 4,46–4,51 (m, 1H), 4,94–5,00 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 12,80 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$.

Intermediario 28:

Paso 1

8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 313 mg, 1,27 mmol) se hizo reaccionar con [(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metanol (CAS Nro. [1159598–35–2]; 1,50 eq., 250 mg, 1,91 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 510 µL, 2,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 350 mg, 2,03 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de tri–*n*–butilfosfina (0,30 eq., 95 µL, 0,38 mmol) y TMAD (0,30 eq., 66 mg, 0,38 mmol) y la agitación a RT continuó durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, CH_2Cl_2/ MeOH), el compuesto del título (921 mg, 44% de pureza, 88%).

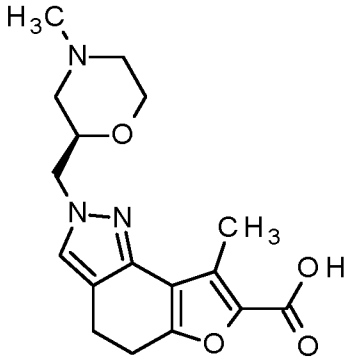
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,72–1,78 (m, 1H), 1,96 (dt, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,54–2,57 (m, 1H), 2,63–2,66 (m, 1H), 2,82–2,86 (m, 3H), 2,89–2,93 (m, 2H), 3,45 (dt, 1H), 3,74–3,80 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,48 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ = –7,2° +/– 0,49° (C = 10,0 mg/ml, metanol).

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



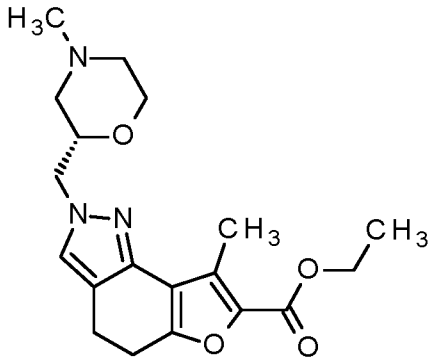
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 912 mg, 44% de pureza, 1,12 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,4 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (12 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto junto con sales (1,15 g), el cual no se purificó adicionalmente.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$.

Intermediario 29:

Paso 1

8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



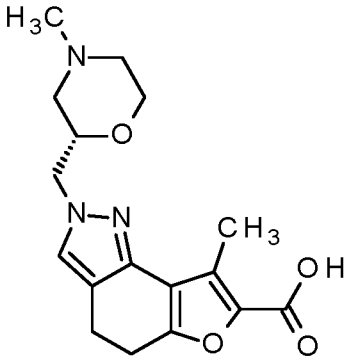
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 313 mg, 1,27 mmol) se hizo reaccionar con [(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metanol (CAS Nro. [1159598–33–0]; 1,50 eq., 250 mg, 1,91 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 510 µL, 2,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 350 mg, 2,03 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de tri–*n*–butilfosfina (0,30 eq., 95 µL, 0,38 mmol) y TMAD (0,30 eq., 66 mg, 0,38 mmol) y la agitación a RT continuó durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, CH_2Cl_2/ MeOH), el compuesto del título (192 mg, 85% de pureza, 36%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,72–1,77 (m, 1H), 1,96 (dt, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,54–2,57 (m, 1H), 2,63–2,67 (m, 1H), 2,82–2,86 (m, 3H), 2,89–2,93 (m, 2H), 3,45 (dt, 1H), 3,75–3,80 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,48 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



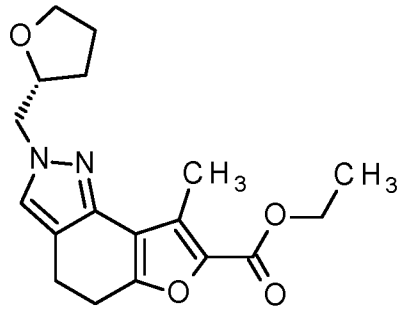
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 192 mg, 85% de pureza, 534 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 4,0 ml, 8,0 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (6 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto junto con sales (691 mg), el cual no se purificó adicionalmente.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$.

Intermediario 30:

Paso 1

8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



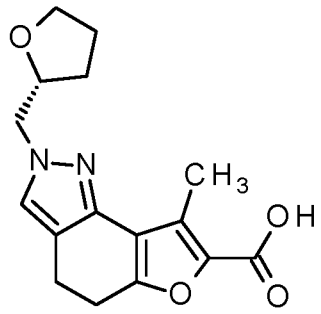
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetanol (CAS Nro. [22415–59–4]; 1,1 eq., 130 µL, 1,3 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, CH_2Cl_2/ MeOH), el compuesto del título (470 mg, 68% de pureza, 79%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,54–1,57 (m, 1H), 1,75–1,82 (m, 2H), 1,90–1,97 (m, 1H), 2,82–2,93 (m, 4H), 3,60–3,65 (m, 1H), 3,72–3,78 (m, 1H), 4,03–4,17 (m, 3H), 4,27 (q, 2H), 7,49 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 470 mg, 68% de pureza, 967 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 18 eq., 8,5 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (8 ml) a 70 °C durante 24 h y posteriormente a RT durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (380 mg, 69% de pureza, 76%).

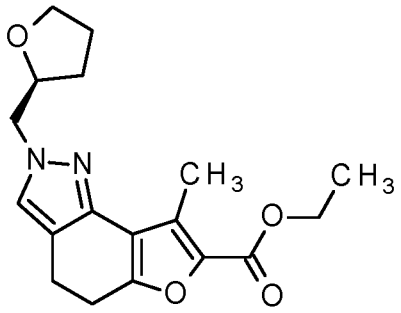
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,54–1,57 (m, 1H), 1,75–1,82 (m, 2H), 1,88–1,97 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,81–2,90 (m, 4H), 3,60–3,65 (m, 1H), 3,72–3,78 (m, 1H), 4,02–4,17 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 12,73 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Intermediario 31:

Paso 1

8–metil–2–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



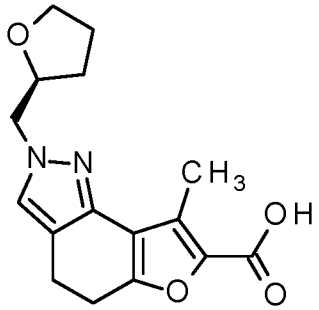
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetanol (CAS Nro. [57203–01–7]; 1,1 eq., 130 µL, 1,3 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, CH_2Cl_2/ MeOH), el compuesto del título (437 mg, 72% de pureza, 78%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,54–1,57 (m, 1H), 1,75–1,82 (m, 2H), 1,90–1,97 (m, 1H), 2,82–2,93 (m, 4H), 3,60–3,65 (m, 1H), 3,72–3,78 (m, 1H), 4,03–4,16 (m, 3H), 4,27 (q, 2H), 7,48 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 435 mg, 72% de pureza, 948 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 21 eq., 9,9 ml, 20 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C durante 24 h y posteriormente a RT durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (373 mg, 78% de pureza, 73%).

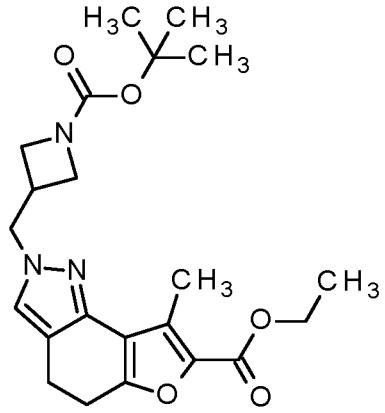
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,54–1,57 (m, 1H), 1,75–1,82 (m, 2H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,81–2,90 (m, 4H), 3,60–3,65 (m, 1H), 3,72–3,78 (m, 1H), 4,02–4,16 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 12,72 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Intermediario 32:

Paso 1

2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)azetidin–3–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



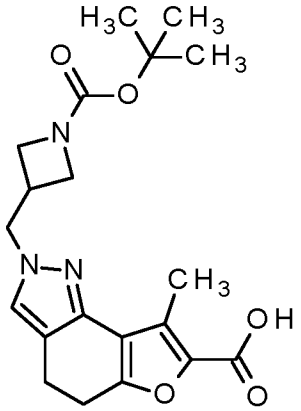
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 330 mg, 1,34 mmol) se hizo reaccionar con 3–(hidroximetil)azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (CAS Nro. [142253–56–3]; 1,50 eq., 376 mg, 2,01 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 540 µL, 2,1 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 369 mg, 2,14 mmol) en tolueno (9 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (420 mg, 69%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,81–2,98 (m, 5H), 3,66–3,69 (m, 2H), 3,88 (br. s., 2H), 4,24–4,29 (m, 4H), 7,58 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)azetidin–3–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)azetidin–3–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 417 mg, 1,00 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 7,5 ml, 15 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (8 ml) a 70 °C durante 24 h y posteriormente a RT durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (327 mg, 76%).

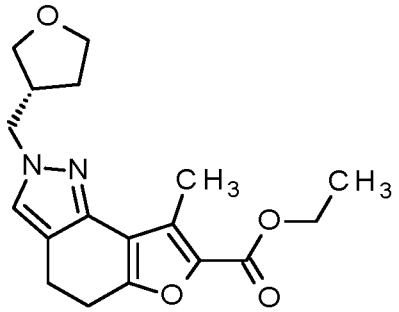
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,35 (s, 9H), 2,47 (s, 3H), 2,80–2,96 (m, 5H), 3,66–3,69 (m, 2H), 3,85–3,94 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 12,85 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$.

Intermediario 33:

Paso 1

8–metil–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



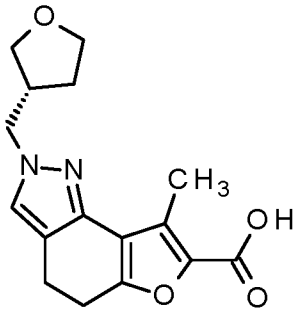
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetanol (CAS Nro. [124506–31–6]; 1,5 eq., 187 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (465 mg, 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,56–1,65 (m, 1H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,65–2,74 (m, 1H), 2,81–2,94 (m, 4H), 3,49 (dd, 1H), 3,59–3,68 (m, 2H), 3,73–3,80 (m, 1H), 4,00–4,09 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,56 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 458 mg, 1,39 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 10 ml, 21 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (20 ml) a 70 °C hasta el día siguiente y durante 2 días a RT. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 3) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (166 mg, 38%).

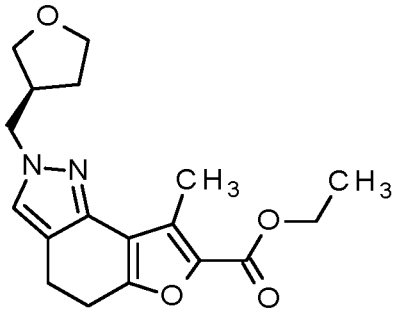
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,56–1,65 (m, 1H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,63–2,72 (m, 1H), 2,81–2,91 (m, 4H), 3,49 (dd, 1H), 3,59–3,68 (m, 2H), 3,74–3,78 (m, 1H), 3,99–4,08 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 12,78 (br. s.,1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Intermediario 34:

Paso 1

8–metil–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



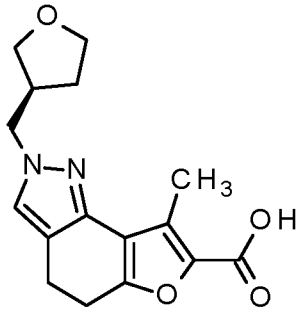
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 402 mg, 1,63 mmol) se hizo reaccionar con (3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetanol (CAS Nro. [124391–75–9]; 1,5 eq., 250 mg, 2,45 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 650 µL, 2,6 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 450 mg, 2,61 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (365 mg, 67%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,56–1,65 (m, 1H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,65–2,74 (m, 1H), 2,82–2,93 (m, 4H), 3,49 (dd, 1H), 3,59–3,68 (m, 2H), 3,73–3,79 (m, 1H), 4,00–4,09 (m, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,56 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 357 mg, 1,08 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,1 ml, 16 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (16 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (311 mg, 86%).

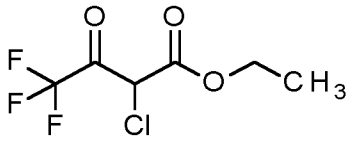
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,56–1,65 (m, 1H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,63–2,72 (m, 1H), 2,81–2,92 (m, 4H), 3,49 (dd, 1H), 3,59–3,68 (m, 2H), 3,74–3,78 (m, 1H), 4,00–4,09 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 12,78 (br. s.,1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Intermediario 35:

Paso 1

2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo

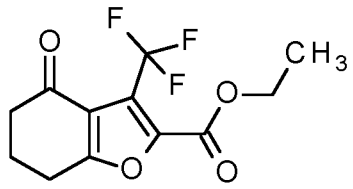


A una solución de 4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (1,00 eq., 500 mmol, 92,0 g) en diclorometano (100 ml) se agregó una solución de cloruro de sulfurilo (CAS Nro. [7791–25–5]; 1,10 eq., 550 mmol, 44 ml) en diclorometano (50 ml) a –5 a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida. El material obtenido se purificó por cromatografía en columna (malla 100 – 200, éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1, luego 5:1) para proporcionar 2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (66,0 g, 60%) en forma de aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 4,33 (q, 2H), 4,48 (s, 1H).

Paso 2

4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



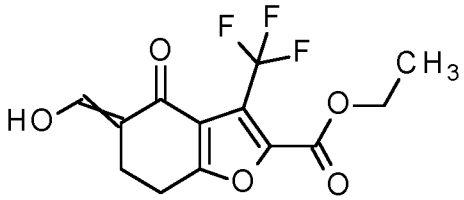
A una solución de ciclohexan–1,3–diona (1,00 eq., 44,6 mmol, 5,00 g) en tolueno (15 ml) se agregó 2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (2,20 eq., 98,1 mmol, 21,4 g) del paso 1 a 20 °C y la mezcla de reacción posteriormente se agitó a 100 °C durante 36 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida. El material obtenido se purificó por cromatografía en columna (malla 100 – 200, éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1, luego 20:1) para proporcionar 4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (7,2 g, 57%) en forma de aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1,40 (t, 3H), 2,23 (quint, 2H), 2,59–2,62 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 4,48 (s, 1H).

LC–MS (Procedimiento **B**): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$.

Paso 3

5–(hidroximetilene)–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de (5E/Z)–etilo



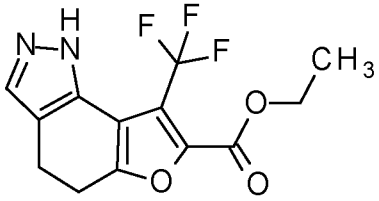
De acuerdo con GP A (condiciones B), una solución de formiato de etilo (CAS Nro. [109–94–4]; 6,0 eq., 87 mmol, 7,0 ml) en tolueno (40 ml) se trató con hidruro de sodio (CAS Nro. [7646–69–7]; 3,00 eq., 43,4 mmol, 1,74 g, 60% de pureza) a 0 °C. Luego de agitar durante 0,5 horas, una solución de 4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,00 eq., 14,5 mmol, 4,00 g) del paso 2 en tolueno (10 ml) se agregó a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió con HCl 2N acuoso (pH ~3). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5–(hidroximetilene)–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de (5E/Z)–etilo en bruto (4,4 g, 100%) en forma de aceite marrón, el cual no se purificó adicionalmente.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 1,41 (t, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,44 (q, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,37–7,40 (m, 1H), 13,48–13,50 (m, 1H).

LC–MS (Procedimiento **B**): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.

Paso 4

8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



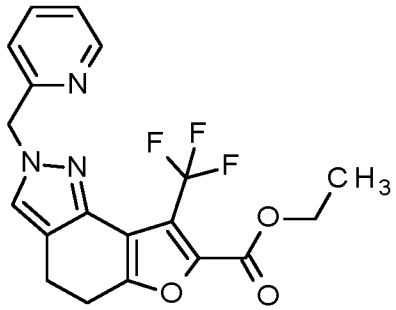
De acuerdo con GP B, una solución de 5–(hidroximetilen)–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de (5E/Z)–etilo en bruto (1,0 eq., 15 mmol, 4,4 g) del paso 3 en etanol (60 ml) se trató con una solución de diclorhidrato de hidrazina (CAS Nro. [5341–61–7]; 2,0 eq., 29 mmol, 3,0 g) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, se extinguió con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (pH ~9) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material obtenido se purificó por cromatografía en columna (malla 100 – 200, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 luego 2:1) y se disolvió en metanol. La mezcla se concentró nuevamente para proporcionar 8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (2,2 g, 51%) en forma de sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 2,86–2,90 (m, 2H), 2,97–3,01 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 7,58 (s, 1H), 12,64 (br s, 1H).

LC–MS (Procedimiento **B**): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$.

Paso 5

2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



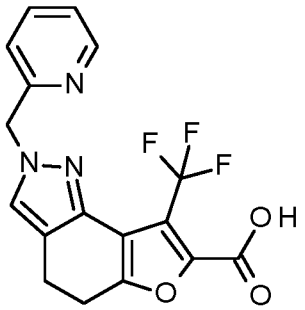
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 500 mg, 1,67 mmol) del paso 4 se hizo reaccionar con (piridin–2–il)metanol (1,1 eq., 200 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 660 µL, 2,7 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 459 mg, 2,66 mmol) en tolueno (21 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (322 mg, 48%; junto con otra fracción de producto de 264 mg que contenía aproximadamente 15% del correspondiente N1–regioisómero).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 2,87–2,91 (m, 2H), 2,98–3,02 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$.

Paso 6

Ácido 2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 320 mg, 818 µmol) del paso 5 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 6,1 ml, 12 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (12 ml) a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 4) y el precipitado formado se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc, y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (255 mg, 83%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,86–2,90 (m, 2H), 2,95–2,99 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H), 13,89 (br. s., 1H).

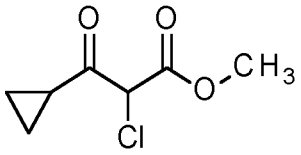
^{19}F RMN (377 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –54,73 (s, 3F).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$.

Intermediario 36:

Paso 1

2–cloro–3–ciclopropil–3–oxopropanoato de metilo



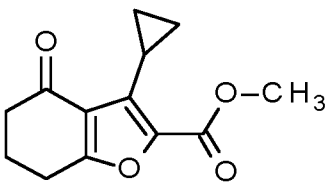
A una solución de 3–ciclopropil–3–oxopropanoato de metilo (1,00 eq., 20,0 g, 141 mmol) en diclorometano (150 ml) se agregó cloruro de sulfurilo (0,99 eq., 12 ml, 140 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se agregó agua (200 ml) a la mezcla y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1, luego 20: 1) para proporcionar 2–cloro–3–ciclopropil–3–oxopropanoato de metilo (27,0 g, 98%) en forma de aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,07–1,11 (m, 2H), 1,17–1,21 (m, 2H), 2,27–2,33 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,95 (s, 1H).

LC–MS (Procedimiento **C**): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 177 $[M+H]^+$.

Paso 2

3–ciclopropil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de metilo



A una mezcla de 2–cloro–3–ciclopropil–3–oxopropanoato de metilo (1,00 eq., 17,0 g, 96,3 mmol) del paso 1 en 1,2–dicloroetano (100 ml) se agregó ciclohexan–1,3–diona (1,00 eq., 10,8 g, 96,3 mmol) y trietilamina (1,2 eq., 16 ml, 120 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 60 horas bajo protección de

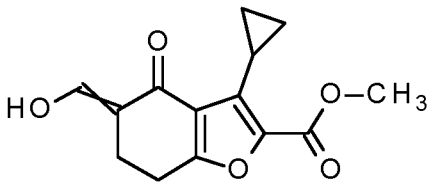
nitrógeno. El pH se ajustó a ~1 con clorhidrato acuoso (12 M), y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. Se agregó agua a la mezcla y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por flash cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 5: 1) para proporcionar 3–ciclopropil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de metilo (8,0 g, 35%) en forma de sólido amarillo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 0,86–0,91 (m, 2H), 1,20–1,23 (m, 2H), 2,01–2,07 (m, 2H), 2,41–2,44 (m, 2H), 2,65–2,72 (m, 1H), 2,90 (t, 2H), 3,81 (s, 3H).

LC–MS (Procedimiento **C**): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 235 $[M+H]^+$.

Paso 3

3–ciclopropil–5–(hidroximetilene)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de (5E/Z)–metilo

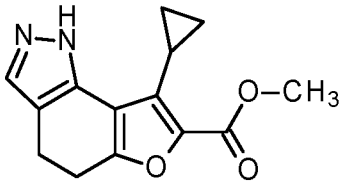


De acuerdo con GP A (condiciones B), una mezcla de hidruro de sodio (2,00 eq., 1,02 g, 60% de pureza, 25,6 mmol) en tolueno (60 ml) se trató con formiato de etilo (3,0 eq., 2,4 ml, 38 mmol) y 3–ciclopropil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de metilo (1,00 eq., 3,00 g, 12,8 mmol) del paso 2 a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas y posteriormente se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3–ciclopropil–5–(hidroximetilene)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de (5E/Z)–metilo (3,50 g), el cual se usó directamente sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento **C**): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$.

Paso 4

8–ciclopropil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo



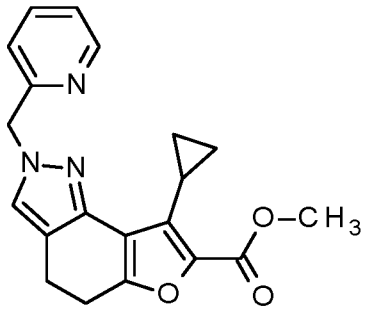
De acuerdo con GP B, a una solución de 3–ciclopropil–5–(hidroximetilene)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de (5E/Z)–metilo en bruto (3,50 g, 13,3 mmol) del paso 3 en metanol (50 ml) y agua (5,0 ml) se agregó diclorhidrato de hidrazina (3,00 eq., 4,20 g, 40,0 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se agregó lentamente a carbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C. El precipitado se recolectó y se purificó por flash cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 1: 1) para proporcionar 8–ciclopropil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,50 g, 42% en dos pasos) en forma de sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm] = 0,88–0,93 (m, 2H), 1,52–1,54 (m, 2H), 2,74–2,87 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 7,51 (s, 1H), 12,46 (br s, 1H).

LC–MS (Procedimiento **D**): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$.

Paso 5

8–ciclopropil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo



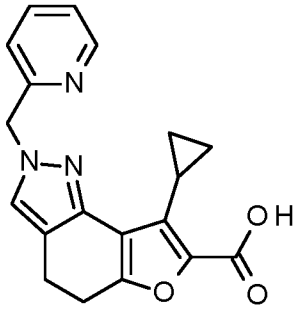
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–ciclopropil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,00 eq., 400 mg, 1,55 mmol) del paso 4 se hizo reaccionar con (piridin–2–il)metanol (1,1 eq., 186 mg, 1,70 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 620 µL, 2,5 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 427 mg, 2,48 mmol) en tolueno (20 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (391 mg, 69%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,83–0,88 (m, 2H), 1,43–1,47 (m, 2H), 2,68–2,75 (m, 1H), 2,78–2,89 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$.

Paso 6

Ácido 8–ciclopropil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–ciclopropil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,00 eq., 385 mg, 1,10 mmol) del paso 5 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 8,3 ml, 17 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (18 ml) a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el concentrado se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 3) y el precipitado formado se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (360 mg, 93%).

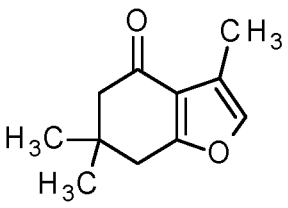
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,79–0,84 (m, 2H), 1,41–1,45 (m, 2H), 2,73–2,87 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,80 (dt, 1H), 8,54–8,56 (m, 1H), 12,83 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$.

Intermediario 37:

Paso 1

3,6,6–trimetil–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona



En analogía con K. Kanematsu *et al.*, Heterocycles 1990, 31, 6, 1003–1006 y J. Org. Chem. 1993, 58, 3960–3968:

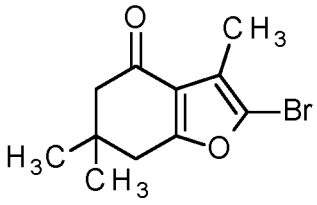
A una solución de 3–bromoprop–1–ina (CAS Nro. [106–96–7]; 2,00 eq., 25 ml, 290 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agregó sulfuro de dimetilo (CAS Nro.: [75–18–3]; 0,57 eq., 6,0 ml, 82 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en un matraz protegido de la luz a RT hasta el día siguiente. Se agregó una solución de etóxido de sodio (1,1 eq., 37 ml de una solución al 21% en etanol, 160 mmol) y 5,5–dimetilciclohexan–1,3–diona (CAS Nro. [126–81–8]; 1,00 eq., 20,0 g, 143 mmol) en etanol (365 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, el residuo se tomó con tolueno (150 ml) y se trató con ácido 4–metilbencenosulfónico (CAS Nro. [104–15–4]; 1,11 eq., 27,3 g, 159 mmol) a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico, se concentraron bajo presión reducida y el producto en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (9,4 g, 34%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,04 (s, 6H), 2,09 (d, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 7,43–7,44 (m, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 179 $[M+H]^+$.

Paso 2

2–bromo–3,6,6–trimetil–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona



En analogía con US6,048,880; ejemplo 2, paso 2 (página 20):

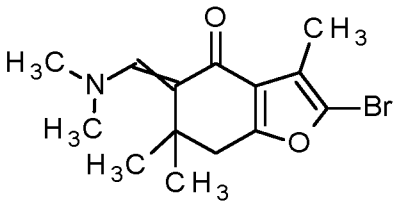
Una solución de 3,6,6–trimetil–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona (1,00 eq., 7,64 g, 42,9 mmol) del paso 1 en piridina (60 ml) se trató con 1–bromopirrolidine–2,5–diona (NBS, CAS Nro. [128–08–5]; 1,01 eq., 7,71 g, 43,3 mmol) y se agitó a RT durante 2 días. Se agregó otra cantidad de 1–bromopirrolidine–2,5–diona (1,00 eq., 7,63 g, 42,9 mmol) y la agitación a RT continuó hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 4) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y el producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, 52%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,05 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,76 (s, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 257/259 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 3

(5E/Z)–2–bromo–5–[(dimetilamino)metiliden]–3,6,6–trimetil–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona



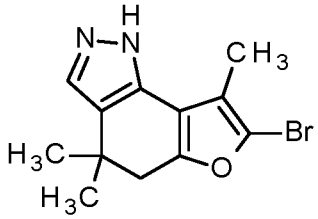
De acuerdo con GP A (condiciones A), 2–bromo–3,6,6–trimetil–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona (1,00 eq., 3,50 g, 13,6 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N*',*N*'–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,20 eq., 3,37 ml, 16,3 mmol) en tolueno (35 ml) a 100 °C durante 3 h. Se agregó otra cantidad de 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N*',*N*'–tetrametilmetanodiamina (1,20 eq., 3,37 ml, 16,3 mmol) y la agitación a 100 °C continuó durante otras 24 h. Se agregó otra cantidad de 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N*',*N*'–tetrametilmetanodiamina (1,20 eq., 3,37 ml, 16,3 mmol) y la agitación a 100 °C continuó durante 10

h y posteriormente a RT durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,33/1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 312/314 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 4

7–bromo–4,4,8–trimetil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol



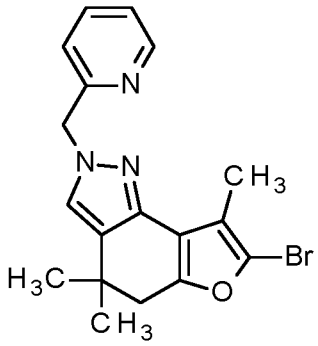
De acuerdo con GP B, (5E/Z)–2–bromo–5–[(dimetilamino)metiliden]–3,6,6–trimetil–6,7–dihidro–1–benzofuran–4(5*H*)–ona en bruto (1,0 eq., 4,3 g, 14 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (5,0 eq., 3,3 ml, 68 mmol) en etanol (50 ml) a 70 °C hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (1,38 g, 35% en dos pasos).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 281/283 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 5

7–bromo–4,4,8–trimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol



De acuerdo con GP C (condiciones B), 7–bromo–4,4,8–trimetil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol (1,0 eq., 5,6 g, 35 mmol) del paso 4 se hizo reaccionar con 2–(bromometil)piridina (1,5 eq., 1,2 g, 6,9 mmol), carbonato de potasio (15 eq., 9,6 g, 69 mmol) y DMAP (14 mg, 120 µmol, 2,5% molar) en EtOAc (75 ml) a 75 °C hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de 2–(bromometil)piridina (0,75 eq., 600 mg, 3,5 mmol) y la agitación a 75 °C continuó durante otros 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (200 mg, 7%).

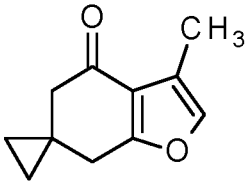
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,53–8,55 (m, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 371/373 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Intermediario 38:

Paso 1

3–metil–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–4(7*H*)–ona



En analogía con K. Kanematsu *et al.*, Heterocycles 1990, 31, 6, 1003–1006 y J. Org. Chem. 1993, 58, 3960–3968:

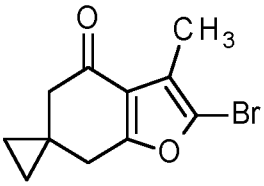
A una solución de 3–bromoprop–1–ina (CAS Nro. [106–96–7]; 2,00 eq., 12 ml, 145 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se agregó sulfuro de dimetilo (CAS Nro.: [75–18–3]; 0,57 eq., 3,0 ml, 41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un matraz protegido de la luz a RT hasta el día siguiente. Se agregó una solución de etóxido de sodio (1,1 eq., 19 ml de una solución al 21% en etanol, 81 mmol) y espiro[2.5]octan–5,7–diona (CAS Nro. [893411–52–4]; 1,00 eq., 10,0 g, 72,4 mmol) en etanol (190 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, el residuo se tomó con tolueno (75 ml) y se trató con ácido 4–metilbencenosulfónico (CAS Nro. [104–15–4]; 4% molar, 0,50 g, 2,9 mmol) a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico, se concentraron bajo presión reducida, y el producto en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 29%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,42–0,44 (m, 2H), 0,47–0,50 (m, 2H), 2,11 (d, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 7,44 (m, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 177 $[M+H]^+$.

Paso 2

2–bromo–3–metil–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–4(7*H*)–ona



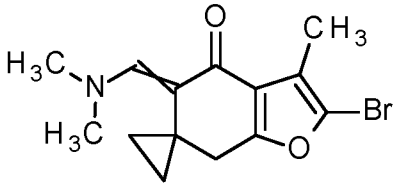
Una solución de 3–metil–5H–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–4(7*H*)–ona (1,00 eq., 3,80 g, 21,6 mmol) del paso 1 en piridina (30 ml) se trató con 1–bromopirrolidin–2,5–diona (NBS, CAS Nro. [128–08–5]; 1,01 eq., 3,88 g, 21,8 mmol) y se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de 1–bromopirrolidin–2,5–diona (1,00 eq., 3,84 g, 21,6 mmol) y la agitación a RT continuó hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 4) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida, y el producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (2,68 g, 46%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,42–0,46 (m, 2H), 0,48–0,52 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 2,78 (s, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 255/257 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 3

(5E/Z)–2–bromo–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–4(7*H*)–ona

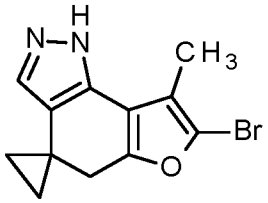


De acuerdo con GP A (condiciones A), 2–bromo–3–metil–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–4(7*H*)–ona (1,00 eq., 2,00 g, 7,84 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,2 eq., 1,9 ml, 9,4 mmol) en tolueno (20 ml) a 100 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 310/312 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 4

7'–bromo–8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]



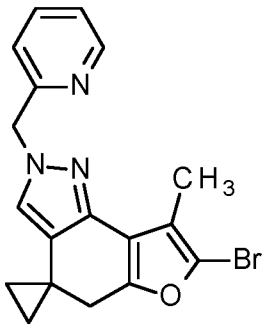
De acuerdo con GP B, (5E/Z)–2–bromo–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–4(7*H*)–ona en bruto (1,0 eq., 2,5 g, 8,1 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (5,0 eq., 2,0 ml, 40 mmol) en etanol (35 ml) a 70 °C durante 5 horas para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (1,3 g, 59% en dos pasos).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,78–0,80 (m, 2H), 0,82–0,85 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 279/281 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 5

7'–bromo–8'–metil–2'–[(piridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]



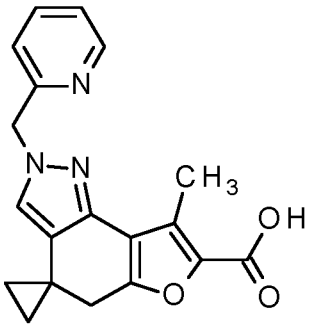
De acuerdo con GP C (condiciones A), 7'–bromo–8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol] (1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) del paso 4 se hizo reaccionar con (piridin–2–il)metanol (1,1 eq., 376 mg, 3,45 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 1,2 ml, 5,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 864 mg, 5,02 mmol) en tolueno (40 ml) a RT durante 2 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (933 mg, 72%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,78–0,82 (m, 2H), 0,84–0,88 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,80 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 370/372 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 6

Ácido 8'–metil–2'–[(piridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico

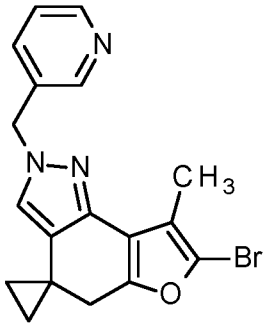


De acuerdo con GP E, 7'–bromo–8'–metil–2'–[(piridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol] (1,00 eq., 500 mg, 1,35 mmol) del paso 5 se carboniló en un autoclave de acero (50 ml) en presencia de bis(difenilfosfino)ferroceno (CAS Nro. [12150–46–8]; 0,200 eq., 155 mg, 271 µmol), acetato de paladio(II) (5,0% molar, 15 mg, 68 µmol) y acetato de potasio (4,0 eq., 530 mg, 5,40 mmol) en DMSO (20 ml) bajo una presión de monóxido de carbono de aproximadamente 15 bar a 100 °C durante 23 horas para proporcionar, tras la elaboración, el compuesto del título en bruto (0,9 g, 32% de pureza, 65%), el cual se usó en las siguientes reacciones sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$.

Intermediario 39:

7'–bromo–8'–metil–2'–[(piridin–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]



De acuerdo con GP C (condiciones A), 7'–bromo–8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol] (1,00 eq., 200 mg, 716 µmol) del Intermediario 38, paso 4, se hizo reaccionar con (piridin–3–il)metanol (1,10 eq., 86,0 mg, 788 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,60 eq., 286 µL, 1,15 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 197 mg, 1,15 mmol) en tolueno (10 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH), el compuesto del título (430 mg, 38% de pureza, 62%).

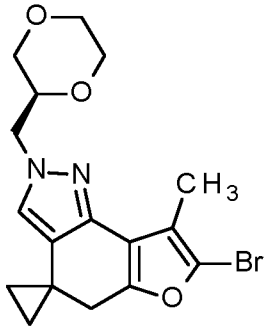
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,77–0,81 (m, 2H), 0,83–0,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,60–7,62 (m, 1H), 8,48–8,50 (m, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 370/372 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Intermediario 40–1:

Paso 1

7'–bromo–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]



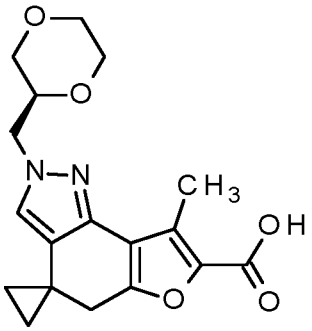
De acuerdo con GP C (condiciones A), 7'–bromo–8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol] (1,00 eq., 700 mg, 2,51 mmol) del Intermediario 38, paso 4, se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [406913–93–7]; 1,10 eq., 326 mg, 2,76 mol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 1,0 ml, 4,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 691 mg, 4,01 mmol) en tolueno (32 ml) a RT durante 2 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (595 mg, 65% de pureza, 41%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,76–0,80 (m, 2H), 0,82–0,85 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,77–2,78 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H), 3,43 (dt, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,61–3,64 (m, 1H), 3,69–3,73 (m, 2H), 3,78–3,84 (m, 1H), 3,97–4,07 (m, 2H), 7,25 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 379/381 $[M+H]^+$ (patrón de isótopo Br).

Paso 2

Ácido 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



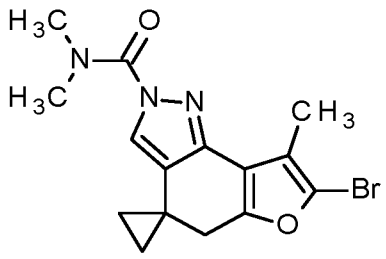
De acuerdo con GP E, 7'–bromo–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol] (1,00 eq., 989 mg, 2,61 mmol) del paso 1 se carboniló en un autoclave de acero (90 ml) en presencia de bis(difenilfosfino)ferroceno (CAS Nro. [12150–46–8]; 0,201 eq., 300 mg, 524 µmol), acetato de paladio(II) (5,0% molar, 29 mg, 130 µmol) y acetato de potasio (4,00 eq., 1,02 g, 10,4 mmol) en DMSO (40 ml) bajo una presión de monóxido de carbono de aproximadamente 16 bar a 100 °C durante 23 horas para proporcionar, tras la elaboración, el compuesto del título en bruto (0,67 g, 60% de pureza, 45%), el cual se usó en las siguientes reacciones sin pasos de purificación adicionales.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,78–0,87 (m, 4H), 2,85–2,86 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,61–3,64 (m, 1H), 3,70–3,74 (m, 2H), 3,80–3,86 (m, 1H), 4,00–4,06 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 12,86 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$.

Intermediario 40–2:

7'–bromo–*N*,*N*,8'–trimetilspiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–2'(5'*H*)–carboxamida

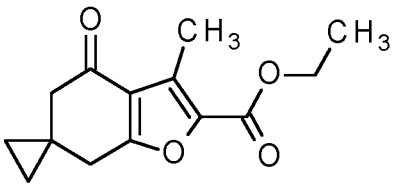


Aislada de la mezcla de reacción del Intermediario 40–1, paso 1 (166 mg, 18%).

Intermediario 41:

Paso 1

3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo



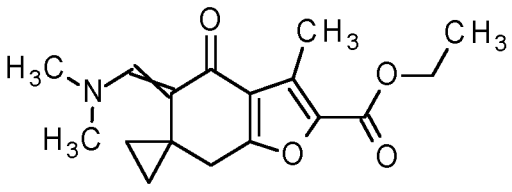
A una mezcla de espiro[2.5]octan–5,7–diona (CAS Nro. [893411–52–4]; 1,00 eq., 5,00 g, 36,2 mmol) en 1,2–dicloroetano (80 ml) se agregó 2–cloro–3–oxobutanoato de etilo (CAS Nro. [609–15–4]; 1,0 eq., 5,0 ml, 36 mmol) y trietilamina (1,2 eq., 6,1 ml, 43 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 horas. El pH se ajustó a ~2 con HCl 2 N acuoso y luego la agitación a temperatura ambiente continuó durante otras 7 horas. Se agregó agua a la mezcla y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se filtró con un filtro hidrofóbico, se concentró bajo presión reducida, y el producto en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 36%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,44–0,48 (m, 2H), 0,50–0,54 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 4,29 (q, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$.

Paso 2

(5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo

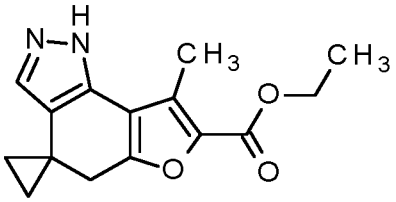


De acuerdo con GP A (condiciones A), 3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo (1,00 eq., 3,40 g, 13,7 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N,N,N',N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,2 eq., 3,4 ml, 16 mmol) en tolueno (35 ml) a 100 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,16/1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$.

Paso 3

8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



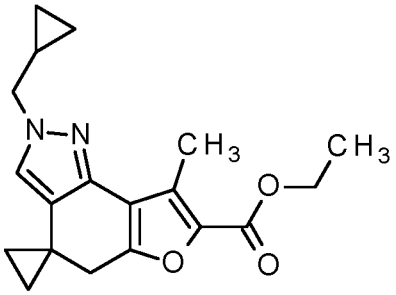
De acuerdo con GP B, (5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo en bruto (1,0 eq., 4,2 g, 14 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (5,0 eq., 3,3 ml, 68 mmol) en etanol (35 ml) a 70 °C durante 5 horas para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (1,49 g, 84% de pureza, 34% en dos pasos).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,80–0,82 (m, 2H), 0,85–0,88 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,34 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$.

Paso 4

2'–(ciclopropilmetil)–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



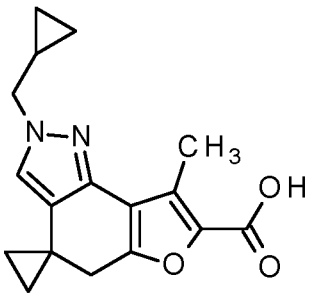
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 400 mg, 1,47 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con ciclopropilmetanol (1,5 eq., 180 µL, 2,2 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 590 µL, 2,4 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 405 mg, 2,35 mmol) en tolueno (7 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (263 mg, 49%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,31–0,35 (m, 2H), 0,48–0,53 (m, 2H), 0,79–0,83 (m, 2H), 0,85–0,89 (m, 2H), 1,16–1,24 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,37 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$.

Paso 5

Ácido 2'–(ciclopropilmetil)–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–(ciclopropilmetil)–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 260 mg, 797 µmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2

M; 15 eq., 6,0 ml, 12 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (12 ml) a 70 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el concentrado se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 3) y el precipitado formado se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc, y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (146 mg, 55%).

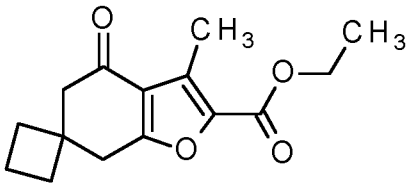
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,33–0,34 (m, 2H), 0,50–0,52 (m, 2H), 0,80–0,86 (m, 4H), 1,17–1,23 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 3,87 (d, 2H), 7,34 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$.

Intermediario 42:

Paso 1

3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo



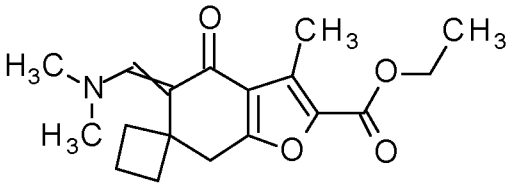
A una mezcla de espiro[3.5]nonan–6,8–diona (CAS Nro. [221342–48–9]; 1,00 eq., 2,00 g, 13,1 mmol) en 1,2–dicloroetano (30 ml) se agregó 2–cloro–3–oxobutanoato de etilo (CAS Nro. [609–15–4]; 1,0 eq., 1,8 ml, 13 mmol) y trietilamina (1,2 eq., 2,2 ml, 16 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 días y luego se dejó descansar a temperatura ambiente durante otros 3 días. El pH se ajustó a ~2 con HCl 2 N acuoso y luego la agitación a temperatura ambiente continuó durante otras 2 horas. Se agregó agua a la mezcla y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se filtró con un filtro hidrofóbico, se concentró bajo presión reducida, y el producto en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (955 mg, 26%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,77–1,94 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 4,28 (q, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$.

Paso 2

(5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo

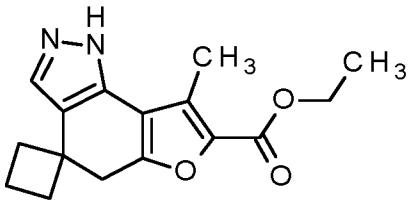


De acuerdo con GP A (condiciones A), 3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo (1,00 eq., 500 mg, 1,91 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N,N,N',N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,2 eq., 470 µL, 2,3 mmol) en tolueno (5 ml) a 100 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,23/1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$.

Paso 3

8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



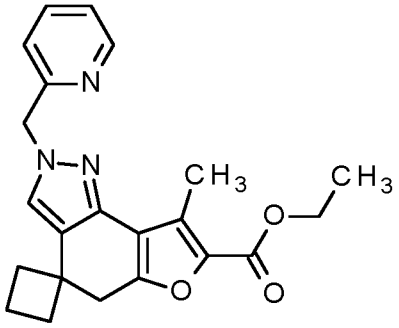
De acuerdo con GP B, (5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo en bruto (1,0 eq., 600 mg, 1,9 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (5,0 eq., 460 µL, 9,5 mmol) en etanol (5 ml) a 70 °C durante 13 horas para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (134 mg, 25% en dos pasos).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,93–2,13 (m, 6H), 3,05 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,79 (s, 1H), 12,54 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$.

Paso 4

8'–metil–2'–[(piridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



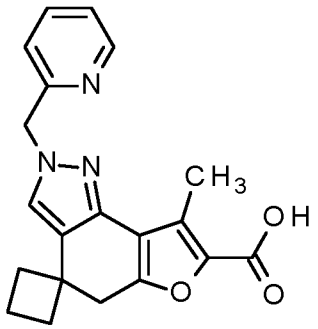
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 130 mg, 454 µmol) del paso 3 se hizo reaccionar con (piridin–2–il)metanol (1,1 eq., 55 mg, 500 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 180 µL, 730 µmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 125 mg, 726 µmol) en tolueno (7,5 ml) a RT durante 2 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (111 mg, 58%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,89–2,13 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,55 (ddd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Paso 5

Ácido 8'–metil–2'–[(piridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



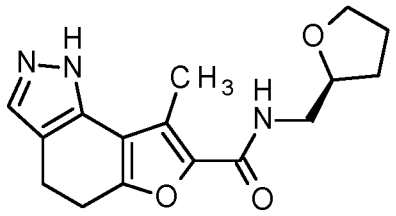
De acuerdo con GP D, 8'–metil–2'–[(piridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 100 mg, 265 µmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 2,0 ml, 4,0 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (4 ml) a 70 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el concentrado se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 3) y el precipitado formado se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc, y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (70 mg, 64%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,91–2,05 (m, 2H), 2,06–2,13 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,54 (ddd, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$.

Intermediario 43:

8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



A una solución helada de 1–[(2S)–tetrahidrofurano–2–il]metanamina (CAS Nro. [7175–81–7]; 3,0 eq., 1,3 ml, 12 mmol) en diclorometano (20 ml) bajo atmósfera de argón se le agregó por goteo trimetilaluminio (CAS Nro. [75–24–1]; 3,0 eq., solución 2,0 M en tolueno, 6,1 ml, 12 mmol), y la agitación continuó durante 5 minutos. A esta mezcla se agregó por goteo una suspensión de 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 1,00 g, 4,06 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta RT y se agitó durante 1 hora, tras lo cual se calentó hasta 40 °C y la agitación a 40 °C continuó durante 4 días. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, EtOAc/MeOH) y trituración subsiguiente con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (453 mg, 35%).

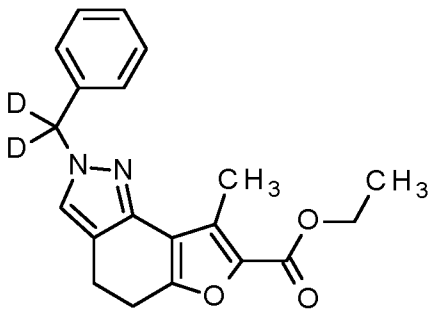
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,54–1,62 (m, 1H), 1,73–1,92 (m, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 3,18–3,28 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,74–3,79 (m, 1H), 3,91–3,98 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 12,41 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$.

Intermediario 44:

Paso 1

8–metil–2–[fenil($^2H_2$)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



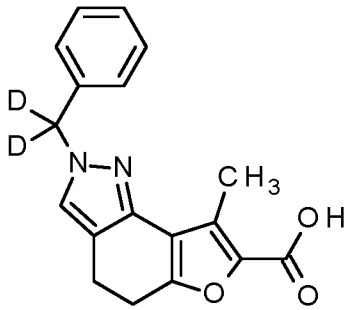
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 304 mg, 1,23 mmol) se hizo reaccionar con fenil($^2H_2$)metanol (CAS Nro. [21175–64–4]; 1,5 eq., 190 µL, 1,9 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 2,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 340 mg, 1,98 mmol) en tolueno (8 ml) a RT durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (364 mg, 83%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 7,22–7,36 (m, 5H), 7,61 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[fenil($^2H_2$)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[fenil($^2H_2$)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 355 mg, 1,05 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 7,9 ml, 16 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (14 ml) a 70 °C hasta el día siguiente y durante 2 días a RT. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 3–4), tras lo cual se formó un precipitado. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (214 mg, 64%).

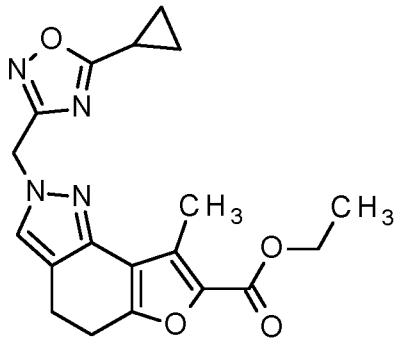
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46 (s, 3H), 2,82–2,91 (m, 4H), 7,23–7,30 (m, 3H), 7,33–7,37 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 12,80 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$.

Intermediario 45:

Paso 1

2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



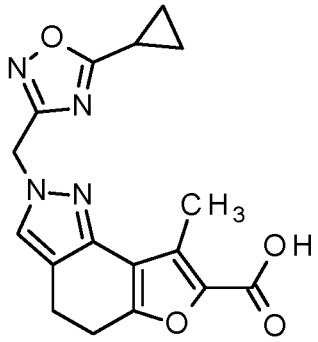
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 300 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar con (5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metanol (CAS Nro. [915920–06–8]; 1,5 eq., 256 mg, 1,83 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 490 µL, 1,9 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (8 ml) a RT durante 3 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (363 mg, 73%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,06–1,10 (m, 2H), 1,21–1,25 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 2,29–2,36 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,84–2,94 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,62 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 354 mg, 961 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 7,2 ml, 14 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (14 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 3–4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (275 mg, 76%).

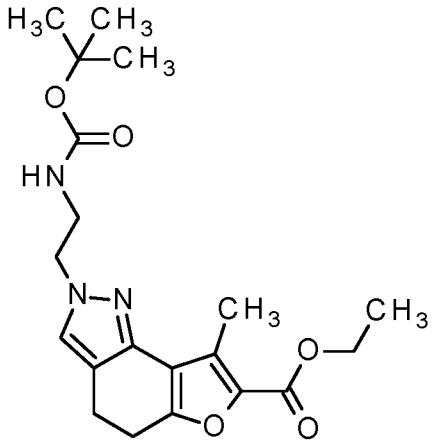
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,06–1,10 (m, 2H), 1,20–1,25 (m, 2H), 2,29–2,36 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,82–2,92 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 12,81 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$.

Intermediario 46:

Paso 1

2–{2–[(*ter*–butoxicarbonil)amino]etil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



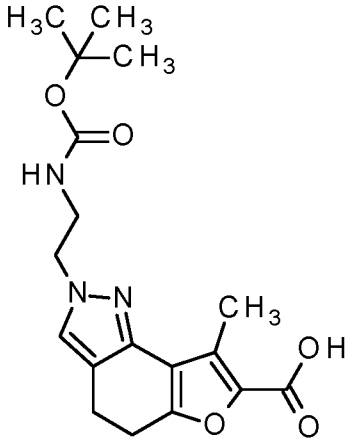
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 350 mg, 1,42 mmol) se hizo reaccionar con (2–hidroxietil)carbamato de *ter*–butilo (CAS Nro. [26690–80–2]; 1,50 eq., 344 mg, 2,13 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 570 µL, 2,3 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 392 mg, 2,27 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) y la trituración subsiguiente con acetonitrilo, el compuesto del título (285 mg, 46%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,81–2,92 (m, 4H), 3,25–3,30 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,47 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–{2–[(*ter*–butoxicarbonil)amino]etil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–{2–[(*ter*–butoxicarbonil)amino]etil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 280 mg, 719 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 5,4 ml, 11 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (9 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado (301 mg, 100%).

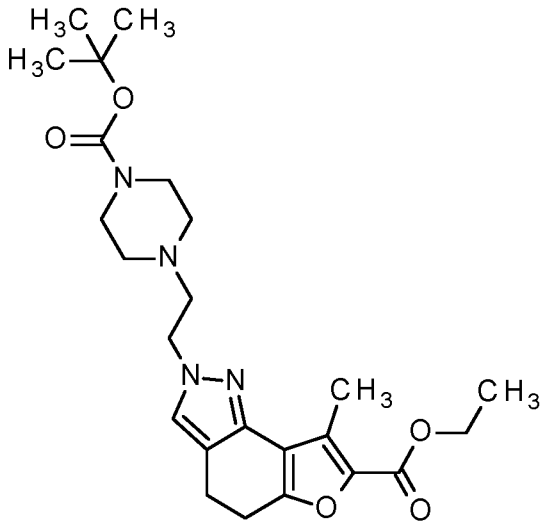
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,36 (s, 9H), 2,47 (s, 3H), 2,80–2,89 (m, 4H), 3,25–3,30 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 12,68 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$.

Intermediario 47:

Paso 1

2–{2–[4–(*ter*–butoxicarbonil)piperazin–1–il]etil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



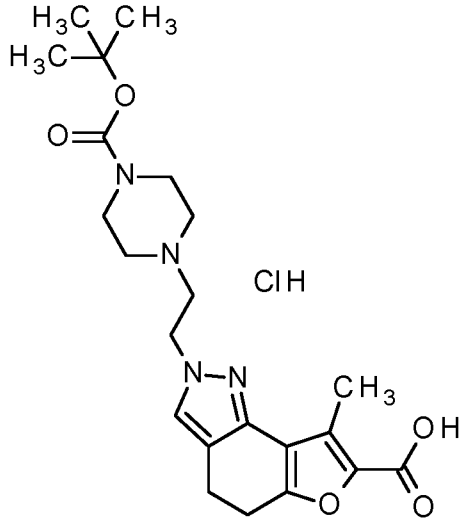
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 350 mg, 1,42 mmol) se hizo reaccionar con 4–(2–hidroxietil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (CAS Nro. [77279–24–4]; 1,50 eq., 491 mg, 2,13 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 570 µL, 2,3 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 392 mg, 2,27 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) y la trituración subsiguiente con acetonitrilo, el compuesto del título (567 mg, 83%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,37–2,39 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,82–2,92 (m, 4H), 3,27–3,30 (m, 4H), 4,18 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,54 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–{2–[4–(*ter*–butoxicarbonil)piperazin–1–il]etil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico cloruro de hidrógeno (1/1)



De acuerdo con GP D, 2–{2–[4–(*ter*–butoxicarbonil)piperazin–1–il]etil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 560 mg, 1,22 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 9,2 ml, 18 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (18 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 3–4) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico deseado como sal de HCl (518 mg, 86%).

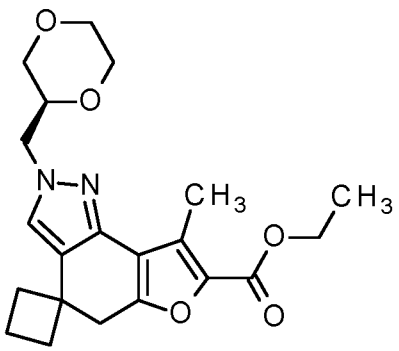
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,41 (s, 9H), 2,84–2,93 (m, 4H), 3,05–3,20 (m, 4H), 3,50–3,57 (m, 4H), 4,01 (br. s., 2H), 4,53 (br. s., 2H), 7,61 (s, 1H), 10,35 (br. s., 1H), 12,85 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M–Cl^-]^+$.

Intermediario 48:

Paso 1

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el Intermediario 42, paso 3; 1,00 eq., 500 mg, 1,75 mmol) se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [406913–93–7]; 1,10 eq., 227 mg, 1,92 mmol),

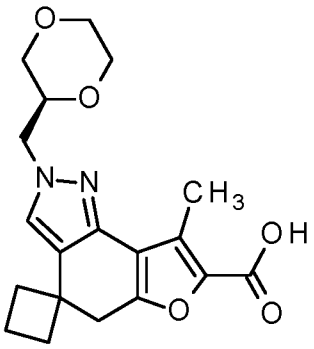
tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 700 µL, 2,8 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 481 mg, 2,79 mmol) en tolueno (30 ml) a RT durante 2 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (291 mg, 86% de pureza, 34%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 2,06–2,13 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,05–3,06 (m, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,46 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,62–3,65 (m, 1H), 3,73–3,76 (m, 2H), 3,85–3,91 (m, 1H), 4,10–4,12 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,76 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



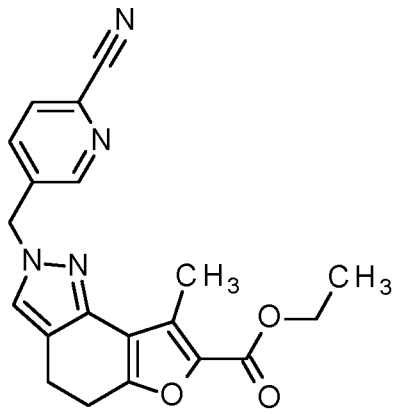
De acuerdo con GP D, 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 240 mg, 621 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 4,7 ml, 9,3 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (10 ml) a 70 °C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el concentrado se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 3) y el precipitado formado se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc, y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (209 mg, 60% de pureza, 56%).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$.

Intermediario 49:

Paso 1

2–[(6–cianopiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



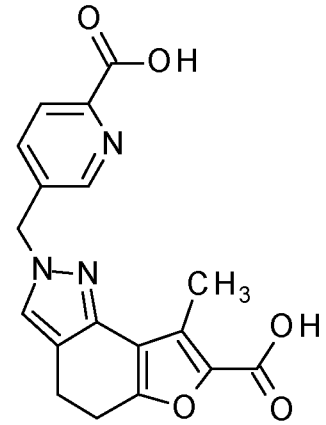
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 245 mg, 994 µmol) se hizo reaccionar con 5–(hidroximetil)piridin–2–carbonitrilo (CAS Nro. [58553–48–3]; 1,50 eq., 200 mg, 1,49 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 400 µL, 1,6 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 274 mg, 1,59 mmol) en tolueno (8 ml) a RT hasta el día siguiente y a 40 °C durante 1 día. Se agregó otra cantidad de tri–*n*–butilfosfina (1,0 eq., 250 µL, 1,0 mmol) y TMAD (1,0 eq., 170 mg, 1,0 mmol), y la agitación a 40 °C continuó durante 10 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (72 mg, 18%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,86–2,94 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,86–8,87 (m, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$.

Paso 2

Ácido 2–[(6–carboxipiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



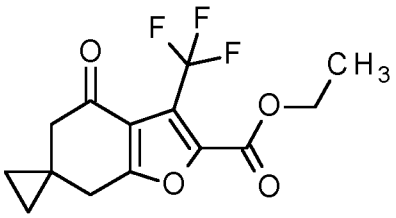
De acuerdo con GP D, 2–[(6–cianopiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 72,0 mg, 199 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 1,5 ml, 3,0 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (2 ml) a 70 °C hasta el día siguiente y a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 3) y se concentró bajo presión reducida, y el ácido dicarboxílico en bruto obtenido (268 mg) se usó sin purificación adicional.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,18 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$.

Intermediario 50:

Paso 1

4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo



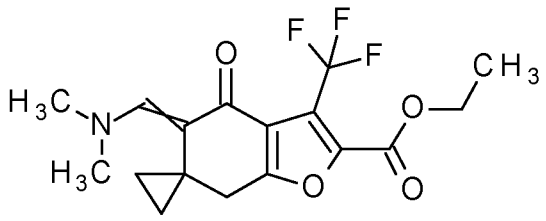
A una solución de espiro[2.5]octan–5,7–diona (CAS Nro. [893411–52–4]; 1,00 eq., 67,5 mmol, 9,33 g) en tolueno (30 ml) se agregó 2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (véase el Intermediario 35, paso 1; 2,2 eq., 150 mmol, 23 ml), y la mezcla de reacción posteriormente se agitó a 100 °C durante 43 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material obtenido se purificó por cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 15%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,48–0,51 (m, 2H), 0,54–0,57 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 4,36 (q, 2H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Paso 2

(5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo

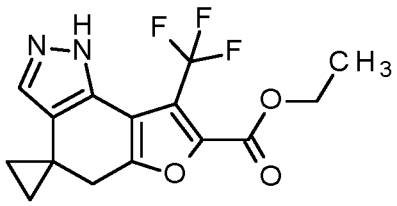


De acuerdo con GP A (condiciones A), 4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo (1,00 eq., 1,53 g, 5,06 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,2 eq., 1,1 ml, 6,1 mmol) en tolueno (30 ml) a 100 °C durante 29 h. Se agregó otra cantidad de 1–*ter*–butoxi–*N*,*N*,*N'*,*N'*–tetrametilmetanodiamina (1,5 eq., 1,4 ml, 7,6 mmol) y la agitación a 100 °C continuó durante otras 19 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,23/1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$.

Paso 3

8'–(trifluorometil)–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP B, (5E/Z)–5–[(dimetilamino)metiliden]–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5*H*–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclopropan]–2–carboxilato de etilo en bruto (1,00 eq., 1,81 g, 5,06 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con diclorhidrato de hidrazina (CAS Nro. [5341–61–7]; 2,0 eq., 1,1 g, 10 mmol) en una mezcla de etanol (13 ml) y agua (2 ml) a 70 °C durante 1 hora para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (192 mg, 11% en dos pasos).

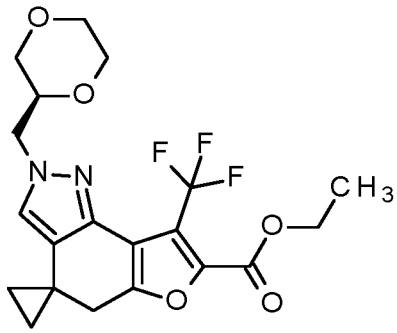
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,83–0,86 (m, 2H), 0,88–0,91 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 2,97 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 7,42 (s, 1H), 12,62 (s, 1H).

^{19}F RMN (470 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –55,0 (s).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$.

Paso 4

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 142 mg, 435 µmol) del paso 3 se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [406913–93–7]; 1,1 eq., 77 mg, 650 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 170 µL, 700 µmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 120 mg, 696 µmol) en tolueno (5

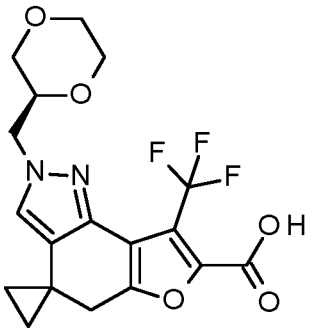
ml) a RT durante 5 días para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (97 mg, 52%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,79–0,91 (m, 4H), 1,31 (t, 3H), 2,92–3,02 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,43 (dt, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,61–3,64 (m, 1H), 3,71–3,75 (m, 2H), 3,79–3,85 (m, 1H), 4,10–4,11 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 7,38 (s, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Paso 5

Ácido 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,0 eq., 97 mg, 230 µmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 1,7 ml, 3,4 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (4 ml) a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 2) y el precipitado formado se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc, y se secó para proporcionar una primera cosecha del ácido carboxílico deseado (57 mg, 60%). Los filtrados combinados y las soluciones de lavado se reextrajeron con acetato de etilo (dos veces), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una segunda cosecha del ácido carboxílico deseado (34 mg, 87% de pureza, 33%).

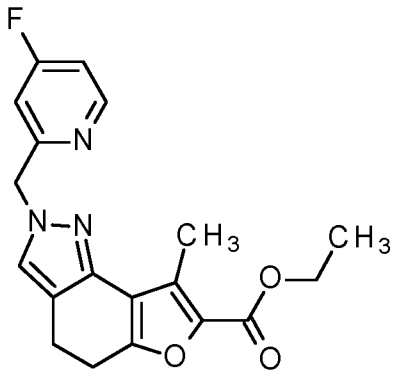
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,79–0,92 (m, 4H), 2,90–2,99 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,43 (dt, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,61–3,64 (m, 1H), 3,70–3,75 (m, 2H), 3,80–3,85 (m, 1H), 4,00–4,11 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 13,94 (br. s., 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$.

Intermediario 51:

Paso 1

2–[(4–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



8–metil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 100 mg, 406 µmol), 2–(clorometil)–4–fluoropiridina (1,5 eq., 88,7 mg, 609 µmol) y carbonato de cesio (CAS Nro. [534–17–8], 3,0 eq., 397 mg, 1,22 mmol) se agregaron a DMF (3,0 ml) y se agitaron durante 24 h a RT hasta el día

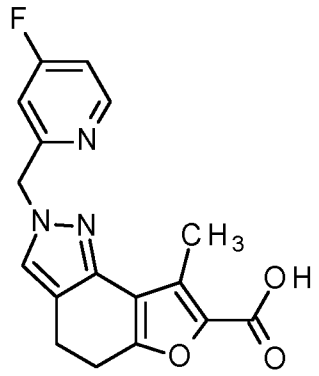
siguiente bajo nitrógeno. Se agregó nuevamente 2–(clorometil)–4–fluoropiridina (1,5 eq., 88,7 mg, 609 µmol) y carbonato de cesio (CAS Nro. [534–17–8], 3,0 eq., 397 mg, 1,22 mmol), y se agitó a RT hasta el día siguiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el producto (53,1 mg, 37% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,27 – 1,31 (m, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,85 – 2,94 (m, 4 H) 4,23 – 4,29 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,19 – 7,22 (m, 1H) 7,65 (s, 1 H) 7,71 (td, 1 H) 8,55 (d, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 356 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(4–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



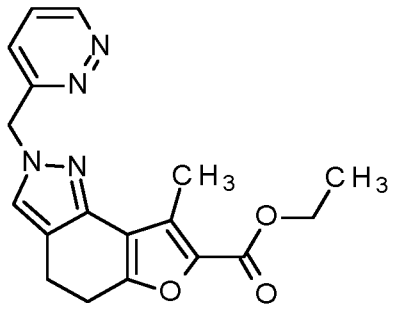
De acuerdo con GP D, 2–[(4–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 53,0 mg, 149 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 370 µL, 750 µmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (2,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N y la evaporación, al residuo se le agregó DCM (20 ml) e i–PrOH (1ml), y se agitó a RT. La fase de DCM se decantó y se evaporó. Y luego se agregó THF (20 ml) y se coevaporó. El producto en bruto (75 mg) se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Intermediario 52:

Paso 1

8–metil–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



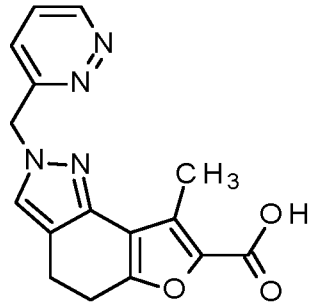
Una solución de 8–metil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,0 eq., 180 mg, 731 µmol) y cloruro de 3–(clorometil)piridazina (CAS Nro. [27349–66–2], 1,5 eq., 180 mg, 1096 µmol) en DMF (24,0 ml) bajo nitrógeno se trató con carbonato de cesio (CAS Nro. [534–17–8], 20,0 eq., 4,76 g, 14,6 mmol) y se agitó a 80 °C hasta el día siguiente. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el producto (87 mg, 35% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,27 – 1,31 (m, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,85 – 2,95 (m, 4 H) 4,21 – 4,30 (m, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 7,38 – 7,43 (m, 1 H), 7,67 – 7,71 (m, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 9,13 – 9,22 (m, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



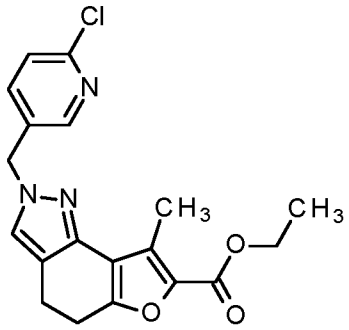
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 87,0 mg, 257 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 640 µL, 1,3 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó. Al residuo se le agregó DCM (50 ml) e i–PrOH (4 x 5 ml) y se agitó durante 30 minutos a RT. Se agregó hexano hasta la precipitación, se filtró, se lavó con hexano/ DCM (1:1) y se evaporó. Al residuo, se agregó DCM y salmuera (2 ml) y se agitó. Las fases se separaron, y la fase de DCM se evaporó para proporcionar el producto (35,0 mg, 44% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

Intermediario 53:

Paso 1

2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

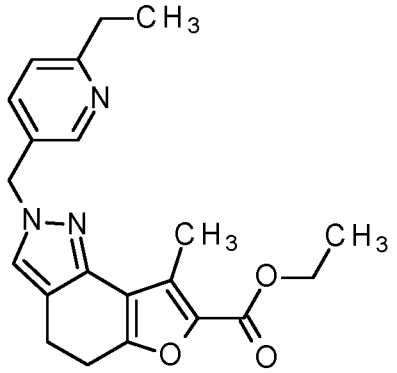


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 250 mg, 1,05 mmol) se hizo reaccionar con (6–cloropiridin–3–il)metanol (1,5 eq., 218 mg, 1,52 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 0,4 ml, 1,6 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–81–3]; 1,6 eq., 279 mg, 1,6 mmol) en tolueno (5,8 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas (fases de DCM y tolueno) se secaron sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporaron para proporcionar un material en bruto. Este luego se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 36% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

Paso 2

2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

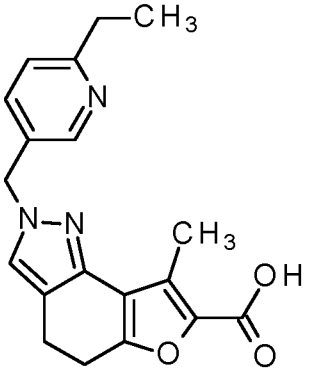


2–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 350 mg, 941 µmol) del paso 1 se disolvió en dioxano (22 ml) y se roció con nitrógeno. Primero se agregó 1,1'–bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (76,8 mg, 94,1 µmol; CAS–RN:[72287–26–4]) y luego se agregó dietilzinc en hexano (CAS Nro. [557–20–0], 4,5 eq., 4,2 ml, 1,0 M, 4,2 mmol) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a 100 °C. A la mezcla de reacción se agregó agua y DCM. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM y con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron por filtración hidrofóbica y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/DCM) para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 55% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

Paso 3

Ácido 2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



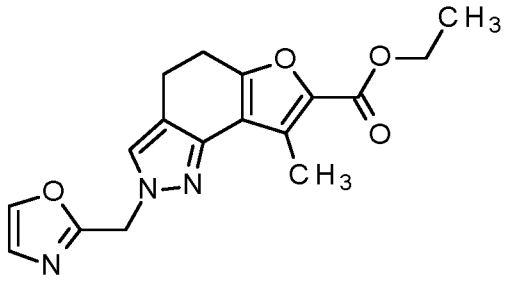
De acuerdo con GP D, 2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 94,0 mg, 257 µmol) del paso 2 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 640 µL, 1,3 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (3,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó. Al residuo se agregó DCM (30 ml), agua (20 ml) e i–PrOH (2 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM/i–PrOH (9:1). La fase orgánica combinada se secó sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó para proporcionar el producto (55 mg, 63% de rendimiento) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

Intermediario 54:

Paso 1

8–metil–2–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

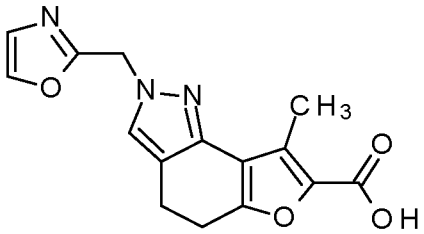


8–metil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 100 mg, 406 µmol) se hizo reaccionar con (1,3–oxazol–2–il)metanol (CAS Nro. [14774–37–9], 1,5 eq., 60,4 mg, 609 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 160 µL, 650 µmol) y 1,1′–(azodicarbonil)dipiperidina (CAS Nro. [10465–81–3]; 1,6 eq., 112 mg, 650 µmol) en tolueno (3,0 ml) a RT hasta el día siguiente. Se agregaron las mismas cantidades de reactivos y se agitó nuevamente a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se reextrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporaron para proporcionar un material en bruto. Este luego se purificó por cromatografía en columna (NH, SiO_2, hexano/DCM) para proporcionar el compuesto del título (60 mg), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



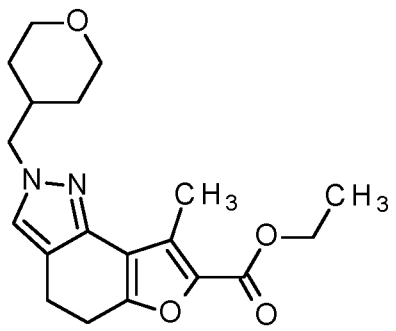
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 60 mg, 183 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 1,4 ml, 2,7 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (1,3 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó. El material en bruto resultante se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales (90 mg).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

Intermediario 55:

Paso 1

8–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



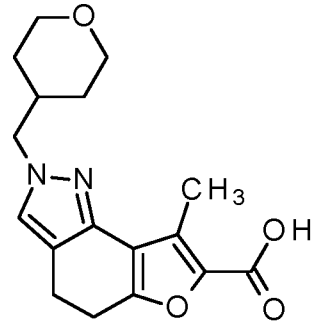
8–metil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 1,00 eq., 100 mg, 406 µmol) se hizo reaccionar con (oxan–4–il)metanol (CAS Nro. [14774–37–9], 1,5 eq., 70,8 mg, 609 µmol),

tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 160 µL, 650 µmol) y 1,1'–(azodicarbonil)dipiperidina (CAS Nro. [10465–81–3]; 1,6 eq., 112 mg, 650 µmol) en tolueno (3,0 ml) a RT hasta el día siguiente. Se agregaron las mismas cantidades de reactivos y se agitó nuevamente a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporaron para proporcionar un material en bruto. Este luego se purificó por cromatografía en columna (NH, SiO_2, hexano/ DCM) para proporcionar el compuesto del título (314 mg), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



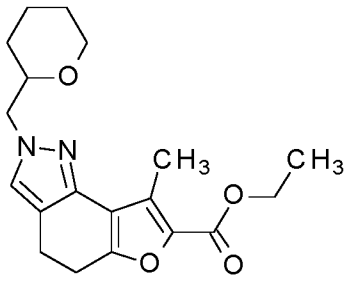
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 210 mg, 610 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 15 eq., 4,6 ml, 9,1 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (4,3 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó, y el material en bruto se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales (350 mg).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

Intermediario 56:

Paso 1

8–metil–2–{[(2R y 2S)–oxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (Racemato)

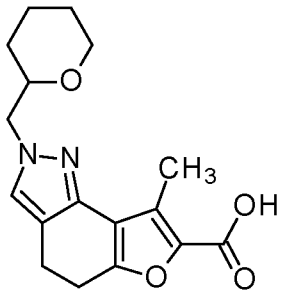


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 100 mg, 406 µmol) y [(2R y 2S)–oxan–2–il]metanol (racemato, 70,8 mg, 609 µmol, CAS–RN:[100–72–1]) se suspendieron en tolueno (3 ml) junto con TMAD (112 mg, 650 µmol, CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (160 µl, 650 µmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. Luego se agregó más TMAD (112 mg, 650 µmol) y tri–*n*–butilfosfina (160 µl, 650 µmol), y la agitación continuó durante 18 h a RT y 4 h a 45 °C. Después de la tri–*n*–butilfosfina adicional (160 µl, 650 µmol), la agitación se prolongó durante 3 días a RT. Luego de la filtración, se agregó agua al filtrado, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Tras la evaporación de la capa orgánica, el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (SNAP KP–NH – 28 g), eluyendo con hexano–diclorometano, 1:0 a 3:2) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 72% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–metil–2–{[(2R y 2S)–oxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Racemato)



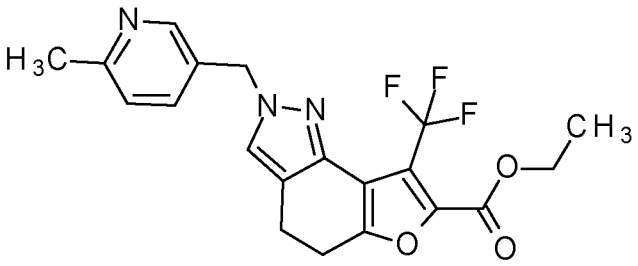
De acuerdo con GP D, 8–metil–2–{[(2R y 2S)–oxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (racemato, 100 mg, 290 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (15 eq., 2,2 ml, 2,0 M, 4,4 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (4,1 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4) y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante (140 mg) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

Intermediario 57:

Paso 1

2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

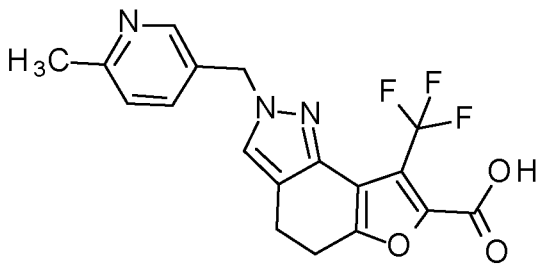


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 325 mg, 1,08 mmol) del Intermediario 35, paso 4, se hizo reaccionar con (6–metilpiridin–3–il)metanol (CAS Nro. [34107–46–5], 1,7 eq., 227 mg, 1,84 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 430 µL, 1,7 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 298 mg, 1,73 mmol) en tolueno (10 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se reextrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto luego se purificó por cromatografía en columna (NH, SiO_2, hexano/ DCM) para proporcionar el producto del título (460,5 mg), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



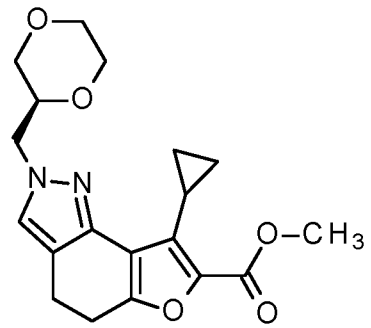
De acuerdo con GP D, 2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 460 mg, 1,13 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 2,8 ml, 5,7 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (9,2 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó. Al producto en bruto se agregó DCM (75 ml) e i–PrOH (2 x 0,5 ml), y se agitó a RT. La fase de DCM se decantó y el sólido remanente se disolvió en DCM (75 ml) e i–PrOH (5 ml) y se agitó a RT y la fase de DCM resultante se decantó y la solución se evaporó para proporcionar el producto en forma de sólido (226 mg, 53% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

Intermediario 58:

Paso 1

8–ciclopropil–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo

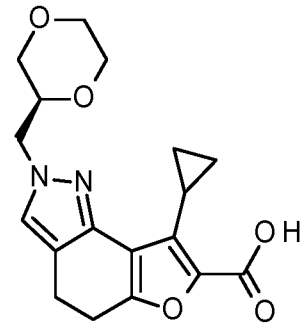


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–ciclopropil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,0 eq., 250 mg, 968 µmol) del Intermediario 36, paso 4, se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [406913–93–7], 1,5 eq., 172 mg, 1,45 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 380 µL, 1,5 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 267 mg, 1,55 mmol) en tolueno (5,5 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa combinada se reextrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ DCM) para proporcionar el compuesto del título (350 mg).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–ciclopropil–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



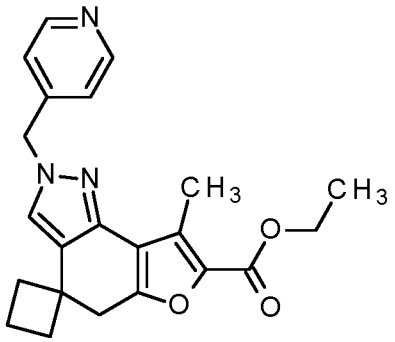
De acuerdo con GP D, 8–ciclopropil–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de metilo (1,0 eq., 350 mg, 977 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 2,4 ml, 4,9 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (40 ml) e i–PrOH (1 ml) y se agitó durante 30 minutos a RT. La fase orgánica se separó y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (400 mg), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Intermediario 59:

Paso 1

8'–metil–2'–[(piridin–4–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



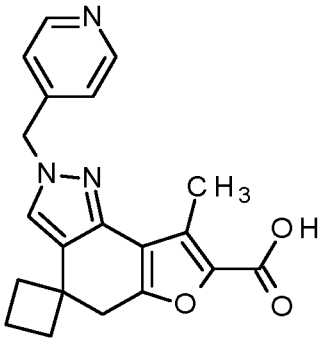
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (190 mg, 664 µmol, intermediario 42 (paso 3)) y piridin–4–il)metanol (109 mg, 995 µmol, CAS–RN:[586–95–8]) se suspendieron en tolueno con (3,8 ml) junto con TMAD (183 mg, 1,06 mmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (260 µl, 1,1 mmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 18,0 mg (6% de rendimiento, 79% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,01–2,15 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,01–3,15 (m, 2H), 4,26 (q, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,13–7,16 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,52–8,55 (m, 2H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8'–metil–2'–[(piridin–4–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



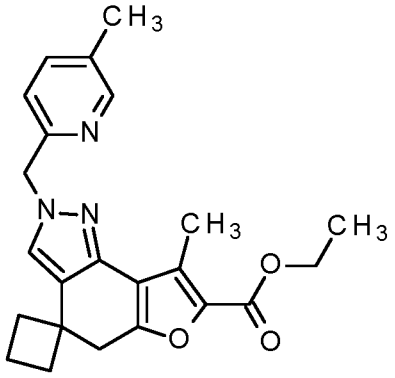
De acuerdo con GP D, 8'–metil–2'–[(piridin–4–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (18,0 mg, 79% de pureza, 37,7 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2190 µl, 2,0 M, 380 µmol) en THF (430 µl) a RT hasta el día siguiente. Luego de agitar durante otras 2 h a 30 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 2), se concentró al vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (12 mg, 91% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$.

Intermediario 60:

Paso 1

8'–metil–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



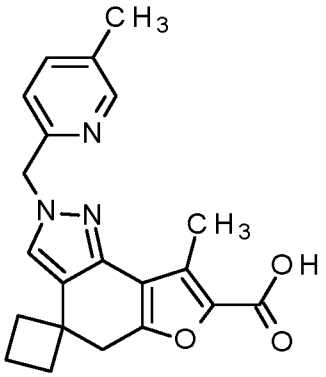
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (190 mg, 664 µmol, intermediario 42 (paso 3)) y (5–metilpiridin–2–il)metanol (123 mg, 995 µmol, CAS–RN:[22940–71–2]) se suspendieron en tolueno con (3,8 ml) junto con TMAD (183 mg, 1,06 mmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (260 µl, 1,1 mmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente E). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 49,5 mg (16% de rendimiento, 85% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,99–2,14 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,56–7,62 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,36–8,40 (m, 1H),

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8'–metil–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



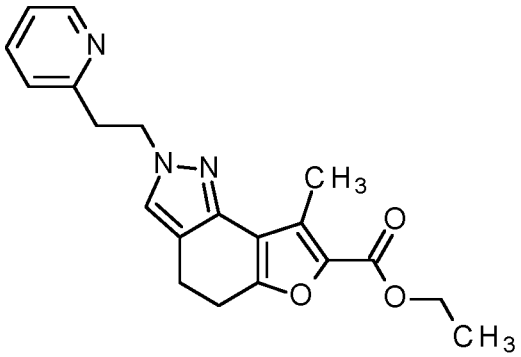
De acuerdo con GP D, 8'–metil–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (49,5 mg, 85% de pureza, 107 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) en THF (1,2 ml) a RT hasta el día siguiente. Luego de agitar durante otras 2 h a 30 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 2), se concentró al vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (35 mg, 90% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

Intermediario 61:

Paso 1

8–metil–2–[2–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



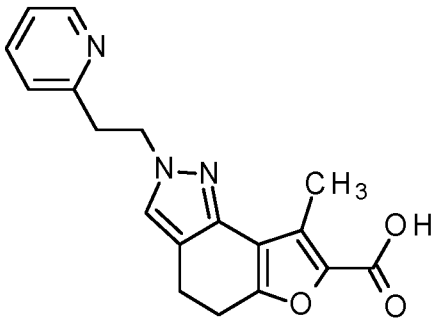
De acuerdo con GP C (condiciones B), a una mezcla de carbonato de cesio (1,59 g, 4,87 mmol; CAS–RN:[534–17–8]) en *N,N*–dimetilformamida (6,0 ml) se agregó 8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 400 mg, 1,62 mmol) y metanosulfonato de 2–(piridin–2–il)etilo (981 mg, 4,87 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Se agregó más metanosulfonato de 2–(piridin–2–il)etilo (981 mg, 4,87 mmol) a la mezcla y luego se agitó a 60 °C durante otras 8 h. Se agregó agua a la mezcla y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por pre–HPLC [Instrumento: ACSWH–GX–C; Columna: Phenomenex Gemini–NX C18 75*30 mm*3 um; eluyente A: agua (0,225% ácido fórmico en agua), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–10 min 10–40% B; flujo 25 ml/min; temperatura: RT; Detector: UV 220/254 nm.], seguida por liofilización para proporcionar 250 mg (41% de rendimiento, 94% de pureza) del compuesto del título en forma de sólido amarillo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 2,78–2,84 (m, 2H), 2,86–2,91 (m, 2H), 3,25 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,21–7,28 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,69 (td, 1H), 8,52 (d, 1H) (señal de metilo debajo de DMSO).

LC–MS (Procedimiento B): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[2–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[2–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (150 mg, 427 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (4,3 ml, 1,0 M, 4,3 mmol) en THF (750 µL) a RT hasta el día siguiente. Luego de agitar durante otras 2 h a 30 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 2) y se concentró al vacío, y el precipitado resultante se filtró para proporcionar 123 mg (88% de rendimiento, 99% de pureza) del compuesto del título.

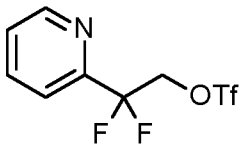
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,33 (s, 3H), 2,75–2,93 (m, 4H), 3,50 (br t, 2H), 4,57 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,81 (br d, 2H), 8,36 (br t, 1H), 8,78 (dd, 1H), 12,76 (br s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$

Intermediario 62:

Paso 1

Trifluorometanosulfonato de 2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etilo

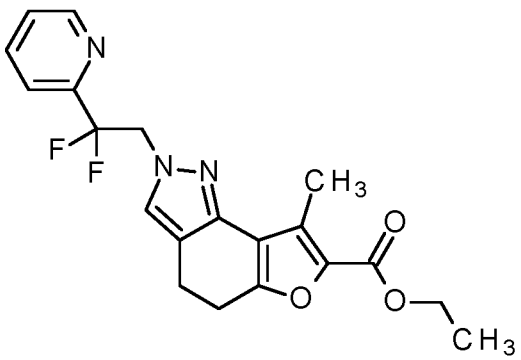


A una solución de 2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etan–1–ol (300 mg, 1,89 mmol; CAS–RN:[267875–65–0]) en acetonitrilo (5,0 ml) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (380 µl, 2,3 mmol; CAS–RN:[358–23–6]) y piridina (240 µl, 3,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 540 mg (en bruto) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento C): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

Paso 2

2–[2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



De acuerdo con GP C (condiciones B), a una solución agitada de 8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 300 mg, 1,22 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etilo (532 mg, 1,83 mmol, intermediario 62 (paso 1)) en acetonitrilo (5,0 ml) se agregó

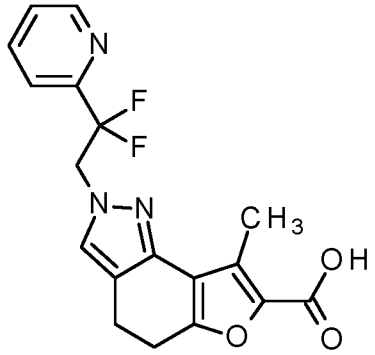
carbonato de potasio (337 mg, 2,44 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. Se agregó agua a la mezcla y luego la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo–acetato de etilo, 1: 0 a 2: 1) para proporcionar 255 mg (50% de rendimiento, 93% de pureza) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,80–2,94 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 5,02 (t, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,98 (td, 1H), 8,74 (d, 1H).

LC–MS (Procedimiento B): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$.

Paso 3

Ácido 2–[2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–[2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (150 mg, 387 µmol) del paso 2 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (3,9 ml, 1,0 M, 3,9 mmol) en THF (680 µL) a RT hasta el día siguiente. Luego de agitar durante otras 4 h a 50 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 2) y el precipitado resultante se filtró para proporcionar 116 mg (80% de rendimiento, 96% de pureza) del compuesto del título.

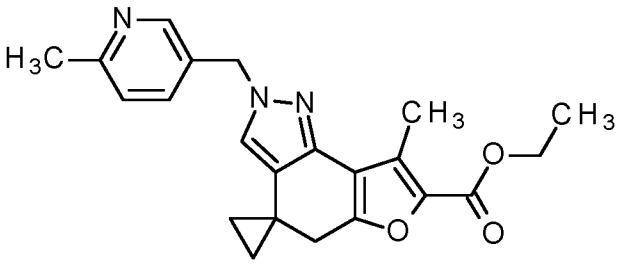
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,37 (s, 3H), 2,79–2,92 (m, 4H), 5,01 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,63–7,71 (m, 1H), 7,98 (td, 1H), 8,74 (d, 1H), 12,21–13,27 (m, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Intermediario 63:

Paso 1

8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo

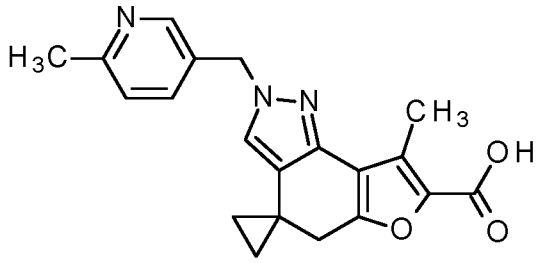


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–metil–1',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,00 eq., 150 mg, 551 µmol) del Intermediario 41, paso 3, se hizo reaccionar con (6–metilpiridin–3–il)metanol (CAS Nro. [34107–46–5], 1,5 eq., 102 mg, 826 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 220 µL, 880 µmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 152 mg, 530 µmol) en tolueno (3,1 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (309 mg).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico

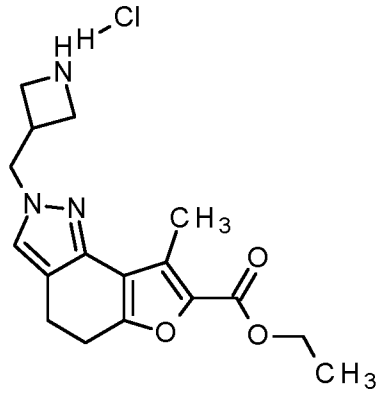


De acuerdo con GP D, 8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (1,0 eq., 308 mg, 816 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 2,0 ml, 4,1 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (11,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (50 ml) e i–PrOH (5 x 1 ml) y se agitó a RT. La fase de DCM se decantó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (306 mg), el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Intermediario 64:

2–[(azetidin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo cloruro de hidrógeno (1/1)



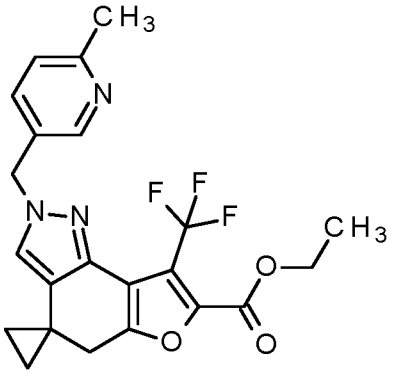
Una solución de 2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)azetidin–3–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (4,00 g, 9,63 mmol, intermediario 32 (paso 1) en 4 M HCl en dioxano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró para recolectar el sólido. El sólido se secó bajo presión reducida para proporcionar 3,40 g (100% de rendimiento) del compuesto del título en forma de sólido marrón claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,17 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,81–2,95 (m, 4H), 3,13–3,23 (m, 1H), 3,76–3,87 (m, 2H), 3,88–3,99 (m, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,35 (d, 2H), 7,55 (s, 1H)

Intermediario 65:

Paso 1

2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



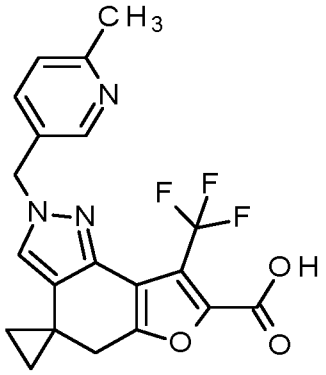
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (150 mg, 68% de pureza, 313 µmol, intermediario 50 (paso 3)) y (6–metilpiridin–3–il)metanol (46,2 mg, 375 µmol), CAS–RN:[34107–46–5]) se suspendieron en tolueno (2,8 ml) junto con TMAD (86,1 mg, 500 µmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (120 µl, 500 µmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó más TMAD (53,8 mg, 313 µmol) y tri–*n*–butilfosfina (75 µl, 313 µmol) y la agitación se continuó durante 24 h a RT. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 97,0 mg (60% de rendimiento, 84% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,55–1,66 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (dd 1H), 8,38 (d, 1H),

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (97,0 mg, 225 µmol, intermediario 65 (paso 1) se disolvió en tetrahidrofurano (400 µL) y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (2,2 ml, 1,0 M, 2,2 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4 M), la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 90,0 mg (81% de rendimiento, 82% de pureza) del compuesto del título.

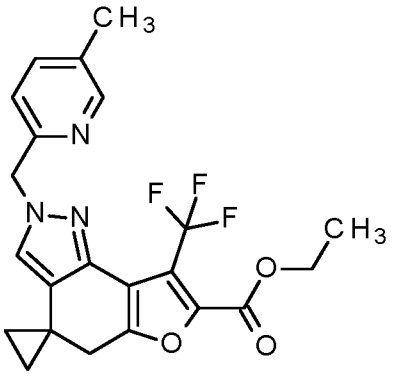
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,58–1,68 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Intermediario 66:

Paso 1

2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



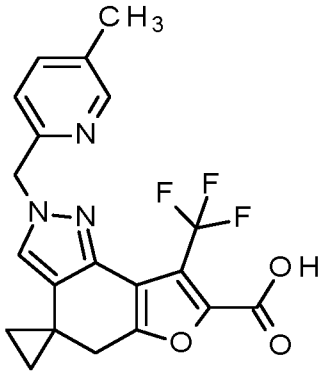
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (150 mg, 68% de pureza, 313 µmol, intermediario 50 (paso 3)) y (5–metilpiridin–2–il)metanol (46,2 mg, 375 µmol, CAS–RN:[22940–71–2]) se suspendieron en tolueno (2,8 ml) junto con TMAD (86,1 mg, 500 µmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (120 µl, 500 µmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó más TMAD (53,8 mg, 313 µmol) y tri–*n*–butilfosfina (75 µl, 313 µmol) y la agitación continuó durante 24 h a RT. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente E). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 63,9 mg (36% de rendimiento, 75% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,87–0,93 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,57–7,60 (m, 1H), 8,35–8,37 (m, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (63,9 mg, 148 µmol, intermediario 66 (paso 1) se disolvió en tetrahidrofurano (260 µL) y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1,5 ml, 1,0 M, 1,5 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4 M), la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 55,0 mg (86% de rendimiento, 93% de pureza) del compuesto del título.

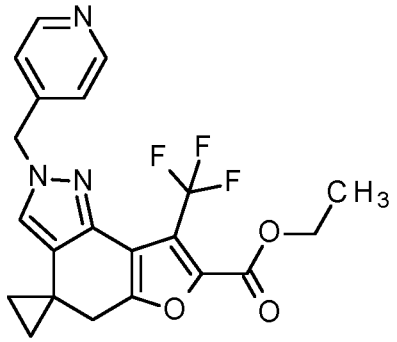
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,82–0,86 (m, 2H), 0,90–0,95 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,88 (br d, 1H), 8,52 (s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Intermediario 67:

Paso 1

2'–[(piridin–4–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



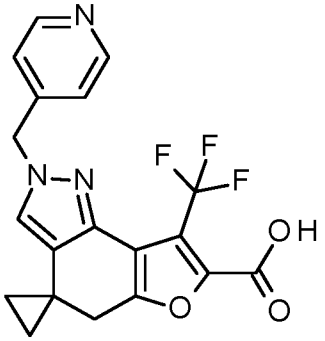
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (95,0 mg, 291 µmol, intermediario 50 (paso 3)) y (piridin–4–il)metanol (41,3 mg, 379 µmol, CAS–RN:[586–95–8]) se suspendieron en tolueno (1,5 ml) junto con TMAD (80,2 mg, 466 µmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (120 µl, 470 µmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 40,0 mg (33% de rendimiento, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,83–0,87 (m, 2H), 0,91–0,95 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 3,00 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,11–7,14 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,50–8,54 (m, 2H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(piridin–4–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–[(piridin–4–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (40,0 mg, 95,8 µmol, intermediario 67 (paso 1) se disolvió en tetrahidrofurano (170 µL) y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (960 µl, 1,0 M, 960 µmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4 M), el precipitado resultante se filtró para proporcionar 36,7 mg (96% de rendimiento, 98% de pureza) del compuesto del título.

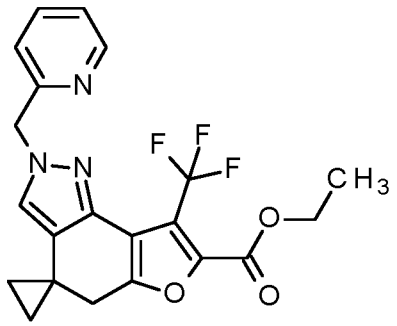
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,82–0,88 (m, 2H), 0,93–0,97 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,70–8,79 (m, 2H), 14,01 (br s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

Intermediario 68:

Paso 1

2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



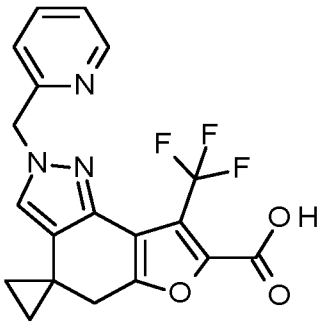
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (95,0 mg, 291 µmol, intermediario 50 (paso 3)) y (piridin–2–il)metanol (41,3 mg, 379 µmol, CAS–RN:[586–98–1]) se suspendieron en tolueno (1,5 ml) junto con TMAD (80,2 mg, 466 µmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (120 µl, 470 µmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 47,0 mg (39% de rendimiento, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,82–0,88 (m, 2H), 0,89–0,95 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 2,99 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,50–8,56 (m, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (47,3 mg, 113 µmol, intermediario 68 (paso 1) se disolvió en tetrahidrofurano (200 µL) y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4 M), el precipitado resultante se filtró para proporcionar 30,4 mg (67% de rendimiento, 97% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,81–0,88 (m, 2H), 0,89–0,94 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,30–7,37 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,80 (td1H), 8,50–8,57 (m, 1H), 13,93 (br s, 1H).

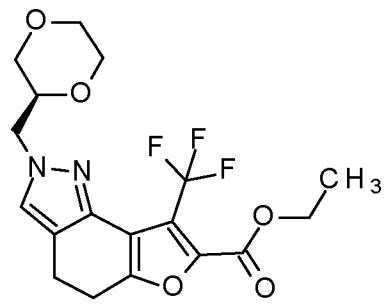
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

Intermediario 69:

Paso 1

Por reacción de Mitsunobu:

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (Intermediario 35 (paso 4), 1,00 eq., 1,50 g, 5,00 mmol) se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (1,2 eq., 708 mg, 6,00 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 2,0 ml, 8,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 1,38 g, 7,99 mmol) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua mientras se agitaba. Luego de la acidificación con HCl 4N acuoso hasta pH 2, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron con un papel de filtro hidrofóbico y se concentraron. El material en bruto obtenido se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,73 g, 82%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 2,83 – 2,90 (m, 2H), 2,96 – 3,02 (m, 2H), 3,24 – 3,29 (m, 1H), 3,40 – 3,48 (m, 1H), 3,50 – 3,57 (m, 1H), 3,61 – 3,64 (m, 1H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,79–3,87 (m, 1H), 4,08 – 4,17 (m, 2H), 4,32 – 4–37 (m, 2H), 7,55 (s, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

Por reacción de alquilación con metanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo:

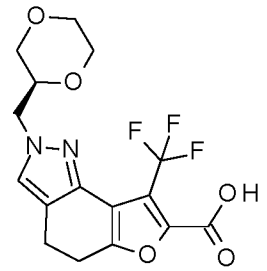
8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (Intermediario 35 (paso 4), 1,00 eq., 18,3 g, 60,9 mmol) se trató con carbonato de cesio (3 eq., 59,5 g, 182 mmol) en dioxano desgasificado previamente (730 ml) bajo argón a temperatura ambiente. Se agregó metanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo (1,8 eq., 21,5 g, 110 mmol), y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón. La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se purgó nuevamente con argón y se calentó adicionalmente a 100 °C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (400 ml). El filtrado se lavó con agua, se secó sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un material en bruto en forma de aceite. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título (11,5 g, 47%).

Por reacción de alquilación con trifluorometanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo:

8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato (Intermediario 35 (paso 4), 1,00 eq., 35,3 g, 117 mmol) se suspendió en acetonitrilo (400 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó carbonato de cesio (3 eq., 115 g, 353 mmol),seguido por la adición lenta de una solución de trifluorometanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo (1,8 eq., 55,8 g, 211 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Luego de 20 minutos, se observó un leve incremento de la temperatura (de 20 °C a 29 °C). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (500 ml), agua (200 ml) y solución acuosa 6N de HCl (60 ml) mientras se agitaba y se enfriaba con agua fría. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida a 40 °C. El material en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (400 ml) y se lavó con agua (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida a 40 °C. Al material en bruto resultante se agregó etanol/hexano (1:1, 100 ml). La mezcla se colocó brevemente bajo sonicación, donde se formaron sólidos. Los sólidos se recolectaron por succión y se lavaron con etanol/hexano (1:1, 20 ml). Los sólidos recolectados se trataron nuevamente con etanol/hexano (1:1, 80 ml), se colocaron brevemente bajo sonicación y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron por succión y se lavaron con etanol/hexano (1:1, 20 ml) para proporcionar el compuesto del título (21 g, 45%) en forma de sólido beige claro. Los filtrados combinados se evaporaron bajo presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (etanol/hexano), seguida por trituración con etanol/hexano (1:1, 20 ml) para proporcionar una cantidad adicional del compuesto del título (10 g, 21%) en forma de sólido blanco.

Paso 2

Ácido 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 1,96 g, 4,90 mmol; Intermediario 69 paso 1) se hizo reaccionar con solución acuosa de hidróxido de litio (2 M; 10 eq., 24,0 ml, 49 mmol) en THF (56 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa de HCl 2N. El precipitado formado se filtró con succión y se secó para proporcionar el ácido carboxílico deseado (1,80 g, 97%).

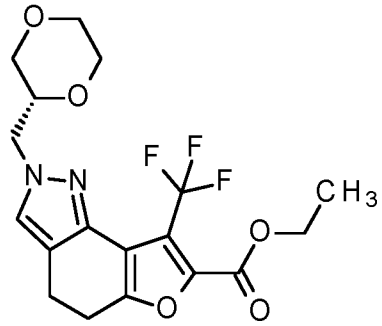
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,82 – 2,89 (m, 2H), 2,92 – 3,00 (m, 2H), 3,22 – 3,29 (m, 1H), 3,44 (td, 1H), 3,49 – 3,57 (m, 1H), 3,62 (br d, 1H), 3,69 – 3,78 (m, 2H), 3,78 – 3,87 (m, 1H), 4,04 – 4,17 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 13,89 (br s, 1H)

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Intermediario 70:

Paso 1

2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



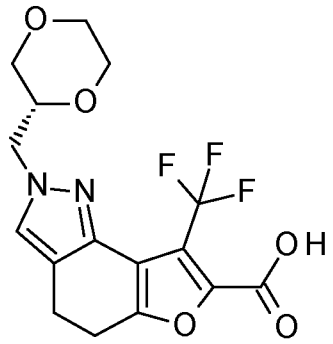
Bajo argón, se agregó 8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (300 mg, 999 µmol, intermediario 35 (paso 4)) a una suspensión de carbonato de cesio: (977 mg, 3,00 mmol; CAS–RN:[534–17–8]) en acetonitrilo (2,0 ml). Se agregó lentamente trifluorometanosulfonato de [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metilo (474 mg, 95% de pureza, 1,80 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. A la mezcla de reacción, se agregó acetato de etilo (50 ml), agua (10 ml) y 6 N HCl (0,5 ml), las fases resultantes se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de un filtro sin y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (SNAP KP–Syl – 25 g, eluyendo con hexano–acetato de etilo, 1:0 a 3:2) para proporcionar 148 mg (37% de rendimiento, 90% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29–1,33 (m, 3H), 2,84 – 2,88 (m, 2H), 2,97 – 3,02 (m, 2H), 3,24 – 3,29 (m, 1H), 3,41 – 3,47 (m, 1H), 3,50 – 3,56 (m, 1H), 3,61 – 3,64 (m, 1H), 3,71–3,77 (m, 2H), 3,79–3,85 (m, 1H), 4,06 – 4,17 (m, 2H), 4,32 – 4–37 (m, 2H), 7,55 (s, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



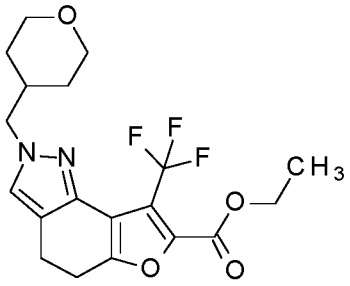
De acuerdo con GP D, 2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (148 mg, 370 µmol, intermediario 70 (paso 1) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (590 µL) y metanol (590 µL), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (370 µl, 2,0 M, 740 µmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (6 M) hasta pH4, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida a 60 °C. El residuo se suspendió en diclorometano, se agregó salmuera, y luego de agitar durante 30 minutos, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (151 mg), el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Intermediario 71:

Paso 1

2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

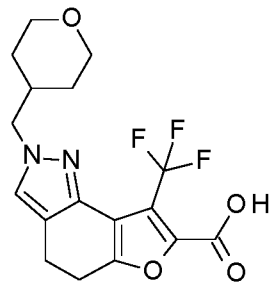


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 200 mg, 666 µmol) del Intermediario 35, paso 4, se hizo reaccionar con (oxan–4–il)metanol (CAS Nro. [14774–37–9], 1,5 eq., 116 mg, 999 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 260 µL, 1,1 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 184 mg, 1,07 mmol) en tolueno (15,0 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa combinada se extrajo con DCM, y las fases de DCM y tolueno se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ DCM) para proporcionar el compuesto del título (270 mg, >100% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



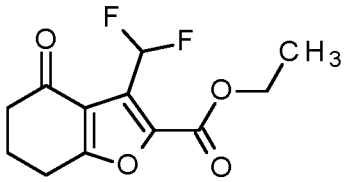
De acuerdo con GP D, 2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 270 mg, 678 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 1,7 ml, 3,4 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (3,5 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (40 ml) e i–PrOH (1 ml), y se agitó durante 30 minutos a RT. Las fases se separaron, y la capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (360 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

Intermediario 72:

Paso 1

3–(difluorometil)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



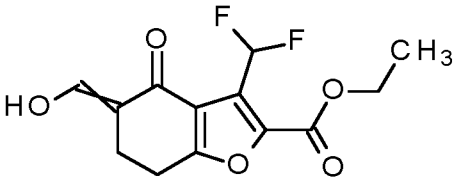
A una solución de ciclohexan–1,3–diona (1,0 eq., 14,0 g, 125 mmol) en tolueno (60 ml) se agregó 2–cloro–4,4–difluoro–3–oxobutanoato de etilo (1,2 eq., 30,1 g, 150 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. Este luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo en bruto se purificó por flash cromatografía en columna (malla 600–700, éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 4: 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (5,80 g, 18% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm]: 7,40 (t, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,52–2,51 (m, 2H), 2,14–2,10 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

LC–MS (Procedimiento E): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

Paso 2

3–(difluorometil)–5–(hidroximetilidene)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



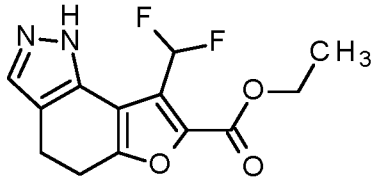
A una solución de hidruro de sodio (CAS Nro. [7646–69–7]; 2,0 eq., 1,8 g, 60% de pureza, 44,9 mmol) en tolueno (30 ml) se agregó una solución de 3–(difluorometil)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 5,80 g, 22,5 mmol) del paso 1 y formiato de etilo (CAS Nro. [109–94–4]; 3,0 eq., 67 mmol, 5,4 ml) en tolueno (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se extinguió con etanol/agua (80 ml, v/v=1:1) a 0 °C. Luego el pH de la mezcla se ajustó a ~6 con solución acuosa de clorhidrato (2,0 M). Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas

orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo (6,60 g, 73% de pureza, 75% de rendimiento). El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento **C**): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 287,1 $[M+H]^+$.

Paso 3

8–(difluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



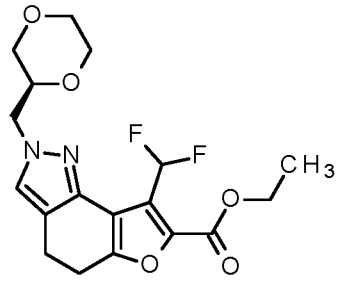
A una mezcla de 3–(difluorometil)–5–(hidroximetiliden)–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 200 mg, 0,70 mmol) en etanol (2 ml) se agregó una solución de diclorhidrato de hidrazina (CAS Nro. [5341–61–7], 1,5 eq., 110 mg, 1,05 mmol) en agua (0,2 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se agregó a una solución saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (éter de petróleo: acetato de etilo= 1:0 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (60 mg, 30% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 12,56 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,00–2,96 (m, 2H), 2,91–2,87 (m, 2H), 1,32 (t, 3H)

LC–MS (Procedimiento **C**): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 283,1 $[M+H]^+$.

Paso 4

8–(difluorometil)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

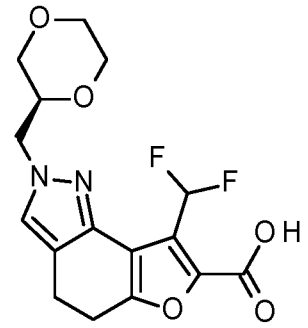


8–(difluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 500 mg, 1,77 mmol) del paso 3 y carbonato de cesio (CAS Nro. [534–17–8], 3,0 eq., 1,73 g, 5,31 mmol) se agregaron a 1,4–dioxano (20 ml). Luego se agregó metanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo (1,8 eq., 626 mg, 3,19 mmol) a la mezcla y se agitó durante 48 h a 100 °C. Luego de enfriar la mezcla hasta RT, se agregó acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase de acetato de etilo se secó y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite marrón (659 mg, 97% de rendimiento), el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

Paso 5

Ácido 8–(difluorometil)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



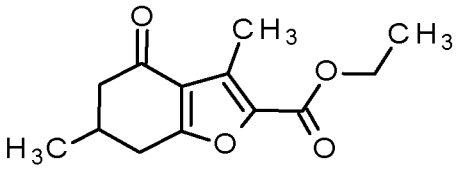
8–(difluorometil)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 659 mg, 1,72 mmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5,0 eq., 4,3 ml, 8,6 mmol) en THF (13 ml) y etanol (13 ml) a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se acidificó con HCl 6 N acuoso (pH 4), y la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (100 ml) y salmuera (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1h a RT. Luego se agregó i–PrOH (0,2 ml) y se agitó durante 1 h más a RT. La fase de DCM se filtró, y el sólido se agitó con DCM (40 ml). La fase de DCM combinada se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (462 mg, 76% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

Intermediario 73:

Paso 1

(6±)–3,6–dimetil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



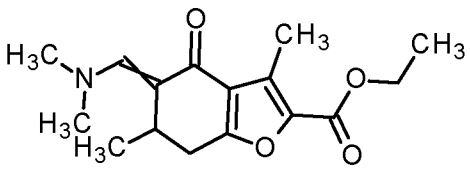
5–metilciclohexan–1,3–diona (CAS Nro. [4341–24–6], 1,0 eq., 10,0 g, 79,3 mmol) y 2–cloro–3–oxobutanoato de etilo (CAS Nro. [609–15–4], 1,0 eq., 11 ml, 79 mmol) se disolvieron en DCM (181 ml) y trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 1,2 eq., 13 ml, 95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 50 °C y durante 48 h a RT. Se agregó más 2–cloro–3–oxobutanoato de etilo (CAS Nro. [609–15–4], 0,5 eq., 5,5 ml, 39,5 mmol) y trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 0,6 eq., 6,5 ml, 47,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Luego se agregó 2N HCl, y la mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente durante 18 h a RT (pH 2). A la mezcla de reacción se agregó agua y las fases resultantes se separaron. La capa orgánica se secó por filtración hidrofóbica y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (9,58 g, 51% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,06 – 1,11 (m, 3 H) 1,27 – 1,31 (m, 3 H) 2,28 – 2,42 (m, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,60 – 2,68 (m, 1 H) 2,94 – 3,06 (m, 1 H) 4,28 (d, 2 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 237 $[M+H]^+$

Paso 2

(6±)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3,6–dimetil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo

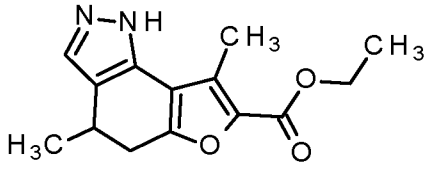


De acuerdo con GP A (condiciones A), (6±)–3,6–dimetil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 9,5 g, 40,2 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–*N,N,N',N'*–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,20 eq., 10,0 ml, 48,0 mmol) en tolueno (100 ml) a 100 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el compuesto del título en bruto obtenido (11,7 g) se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,12 min y 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

Paso 3

(4±)–4,8–dimetil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

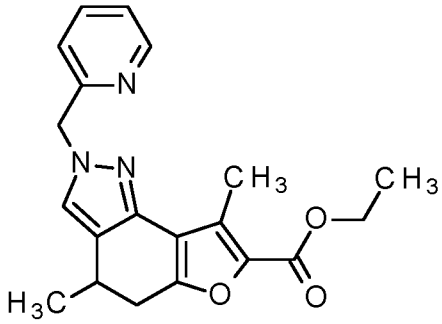


De acuerdo con GP B, (6±)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3,6–dimetil–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 11,8 g, 40,4 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (CAS Nro. [7803–57–8], 5,0 eq., 9,8 ml, 200 mmol) en etanol (200 ml) a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción luego se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se secó por filtración hidrofóbica y se evaporó para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (2,38 g, 23% de rendimiento) en forma de sólido.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

Paso 4

(4±)–4,8–dimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



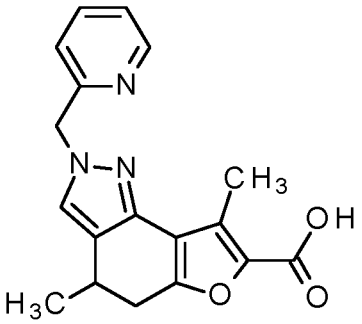
De acuerdo con GP C (condiciones B), (4±)–4,8–dimetil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 500 mg, 1,92 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con 2–(bromometil)piridina (1,5 eq., 496 mg, 2,88 mmol), carbonato de potasio (CAS Nro. [584–08–7], 15 eq., 3,98 g, 28,8 mmol) y DMAP (CAS Nro. [1122–58–3], 0,05 eq., 11,7 mg, 96,0 µmol) en acetato de etilo (2,4 ml) a 75 °C hasta el día siguiente. Se agregaron cantidades adicionales de 2–(bromometil)piridina (1,5 eq., 496 mg, 2,88 mmol), carbonato de potasio (CAS Nro. [584–08–7], 15 eq., 3,98 g, 28,8 mmol) y DMAP (CAS Nro. [1122–58–3], 0,05 eq., 11,7 mg, 96,0 µmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C hasta el día siguiente. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se extrajo con agua, se separó, se secó sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (154 mg, 23% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,27 – 1,31 (m, 6 H) 2,46 (s, 3 H) 2,54 – 2,61 (m, 1 H) 3,00 – 3,06 (m, 1 H) 3,14 – 3,22 (m, 1 H) 4,23 – 4,29 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,07 – 7,09 (m, 1 H) 7,29 – 7,33 (m, 1 H) 7,70 – 7,71 (m, 1 H) 7,76 – 7,80 (m, 1H) 8,51 – 8,65 (m, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Paso 5

Ácido (4±)–4,8–dimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



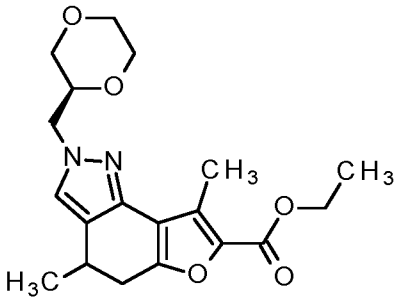
De acuerdo con GP D, (4±)–4,8–dimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 154 mg, 438 µmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 1,1 ml, 2,2 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (3,4 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (50 ml) e i–PrOH (4 x 5 ml) y se agitó adicionalmente durante 30 min a RT. Luego se agregó hexano hasta que se produjo la precipitación. El sólido se recolectó por succión y se lavó con DCM/ hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (128 mg, 90% de rendimiento) en forma de sólido.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$

<u>Intermediario 74</u>:

<u>Paso 1</u>

(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

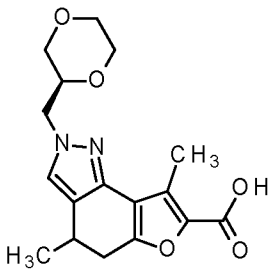


De acuerdo con GP C (condiciones A), (4±)–4,8–dimetil–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 500 mg, 1,92 mmol) del Intermediario 73, paso 3, se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [34107–46–5], 1,5 eq., 340 mg, 2,88 mmol), tri–*n*–butilfosfina (1,6 eq., 621 mg, 3,07 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 529 mg, 3,07 mmol) en tolueno (17 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM y tolueno se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un material en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna (NH, SiO_2, hexano/ DCM) para proporcionar el compuesto del título (473 mg), contaminado con n–Bu_3P=O.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

<u>Paso 2</u>

Ácido (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



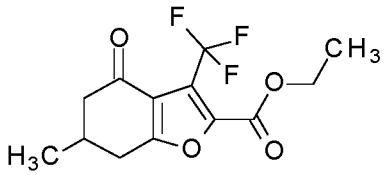
De acuerdo con GP D, (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 473 mg, 656 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 1,6 ml, 3,3 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (50 ml) e i–PrOH (12 ml) y la agitación continuó mientras se agregaba hexano lentamente hasta que se produjo la precipitación. El sólido se filtró y se lavó con hexano/ DCM (1:1). El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (227 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 333 $[M+H]^+$

Intermediario 75:

Paso 1

(6±)–6–metil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (Racemato)



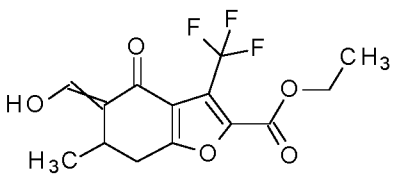
5–metilciclohexan–1,3–diona (comercialmente disponible, CAS Nro. [4341–24–6], 1,0 eq., 12,0 g, 95,3 mmol) se suspendió en tolueno (4,0 ml), y luego se agregó 2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (CAS Nro. [363–58–6], 1,2 eq., 18 ml, 114 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 100 °C bajo nitrógeno hasta que la TLC y/o LCMS indicó el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, 16% de rendimiento) en forma de sólido.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,09 (d, 3 H) 1,30 (t, 3 H) 2,32 – 2,42 (m, 2 H) 2,51 – 2,55 (m, 1 H) 2,69 – 2,76 (m, 1 H) 3,07 – 3,12 (m, 1 H) 4,33 – 4,39 (m, 2 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$

Paso 2

(6±)–5–(hidroximetilidene)–6–metil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (Racemato)



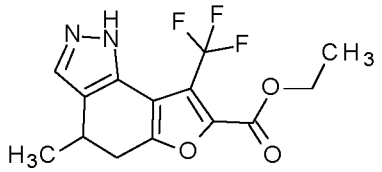
De acuerdo con GP A (condiciones B), una solución de formiato de etilo (CAS Nro. [109–94–4]; 6,0 eq., 21 mmol, 1,7 ml) en tolueno (15 ml) se trató con hidruro de sodio (CAS Nro. [7646–69–7]; 3,00 eq., 103 mmol, 413 mg, 60% de pureza) a 0 °C. Luego de agitar durante 0,5 h, se agregó una solución de (6±)–6–metil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,00 eq., 3,45 mmol, 1,00 g) del paso 1 en tolueno (5 ml) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extinguió con solución saturada de cloruro de

amonio (5 x 2 ml, pH ~5). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera mitad saturada (10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre papel de filtro anhidro y se concentraron. El residuo luego se trituró con hexano (25 ml) para proporcionar, luego del secado, el compuesto del título (1,2 g) en forma de aceite en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,65 min; MS (ESIneg): m/z = 317 $[M–H]^–$

Paso 3

(4±)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (Racemato)



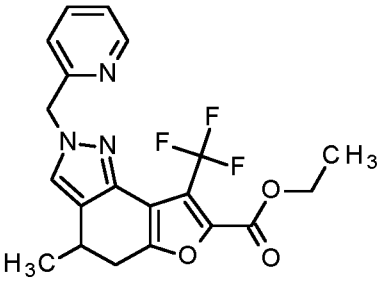
De acuerdo con GP B, (6±)–5–(hidroximetilidene)–6–metil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 1,20 g, 2,04 mmol, 54% de pureza) del paso 2 en etanol (8,5 ml) se hizo reaccionar con diclorhidrato de hidrazina (CAS Nro. [5341–61–7], 2,0 eq., 427 mg, 4,07 mmol) en agua (2,6 ml) a 60 °C durante 2 h. Luego de enfriar la mezcla de reacción hasta RT, se diluyó con DCM (150 ml) y se agitó con 2 N HCl acuoso (10 ml, pH 5). Las fases se separaron, y la fase de DCM se lavó con salmuera (25 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con DCM (50 ml). la fase de DCM combinada se secó con un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 39% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 – 1,33 (m, 6 H) 2,60 – 2,68 (m, 1 H) 3,07 – 3,13 (m, 1H) 3,17 – 3,20 (m, 1 H) 4,44 (q, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 12,68 (br. s, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

Paso 4

(4±)–4–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

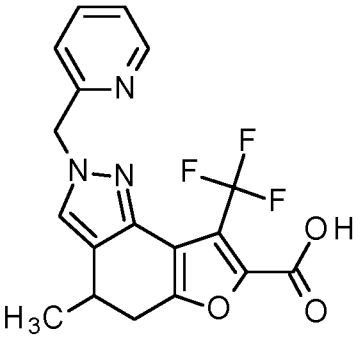


De acuerdo con GP C (condiciones B), una solución de (4±)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 250 mg, 796 µmol) del Intermediario, 75 paso, 3 y 2–(bromometil)piridina (CAS Nro. [55401–97–3], 1,5 eq., 205 mg, 1,19 mmol) en acetato de etilo (11 ml) a RT se trató con carbonato de potasio (CAS Nro. [1122–58–7], 15 eq., 1,65 g, 11,9 mmol.) y *N*,*N*–dimetilpiridin–4–amina (DMAP, CAS Nro. [1122–58–3]; 0,05 eq., 4,86 mg, 39,8 µmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (179 mg, 56% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

Paso 5

Ácido (4±)–4–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, (4±)–4–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 179 mg, 442 µmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 1,1 ml, 2,2 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5,2 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 4N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (30 ml), agua (20 ml) e i–PrOH (2 ml). Durante la separación de las capas, se formaron sólidos. Los sólidos se recolectaron por succión para proporcionar el compuesto del título (54,0 mg, 32% de rendimiento) en forma de sólido beige.

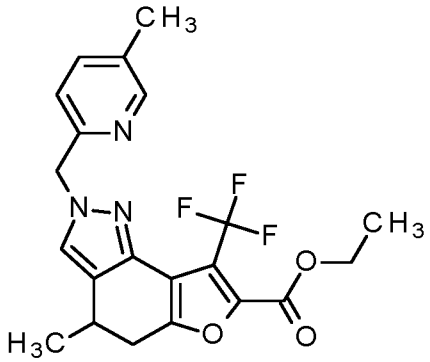
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (d, 3 H) 2,60 – 2,67 (m, 1 H) 3,05 – 3,11 (m, 1 H) 3,17 – 3,23 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 7,08 – 7,10 (m, 1 H) 7,29 – 7,33 (m, 1 H) 7,74 (s, 1H) 7,76 – 7,80 (m, 1 H) 8,53 – 8,55 (m, 1 H) 13,73 – 14,10 (br. s, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

Intermediario 76:

Paso 1

(4±)–4–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

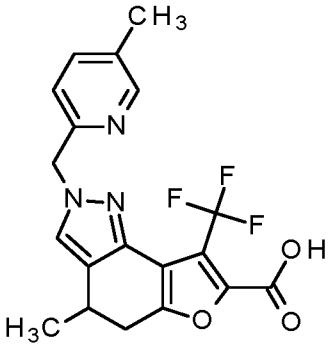


De acuerdo con GP C (condiciones A), (4±)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (150 mg, 477 µmol) del Intermediario 75, paso 3, (5–metilpiridin–2–il)metanol (88,2 mg, 716 µmol) y TMAD (131 mg, 764 µmol; CAS–RN:[10465–78–8]) se agregaron a tolueno (2,7 ml) bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción agitada se agregó cuidadosamente tributilfosfina (190 µl, 760 µmol; CAS–RN:[998–40–3]) y se agitó durante 17 h a RT. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas (fases de tolueno y DCM) se filtraron a través de un filtro sin agua y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (SNAP KP–Syl – 10 g, eluyendo con hexano–acetato de etilo, 1:0 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (236 mg). El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido (4±)–4–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



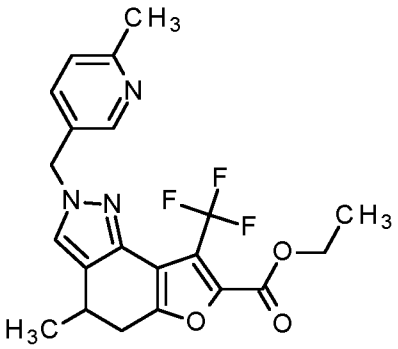
De acuerdo con GP D, (4±)–4–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (200 mg, 477 µmol, intermediario 76 (paso 1) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (5,6 ml) y etanol (5,6 ml), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1,2 ml, 2,0 M, 2,4 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4 M) hasta pH 3, la mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se le agregó acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron por filtración hidrofóbica y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (233 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

Intermediario 77:

Paso 1

(4±)–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

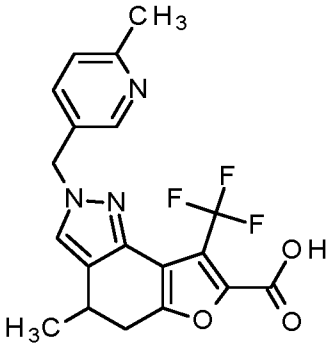


De acuerdo con GP C (condiciones A), (4±)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 150 mg, 477 µmol) del Intermediario 75, paso 3, se hizo reaccionar con (6–metilpiridin–3–il)metanol (1,5 eq., 88,2 mg, 716 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 190 µL, 760 µmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 131 mg, 764 µmol) en tolueno (2,7 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (145 mg, 71%).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido (4±)–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



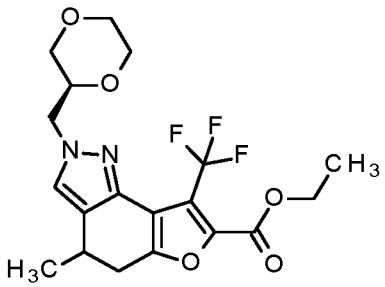
De acuerdo con GP D, (4±)–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 145 mg, 346 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 860 µL, 1,7 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (4,1 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 3) con ácido clorhídrico acuoso 4N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM/i–PrOH 9:1 y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM/i–PrOH 9:1 y la fase orgánica combinada se secó por filtración hidrofóbica y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 86% de rendimiento) en forma de sólido beige. El material en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

Intermediario 78:

Paso 1

(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



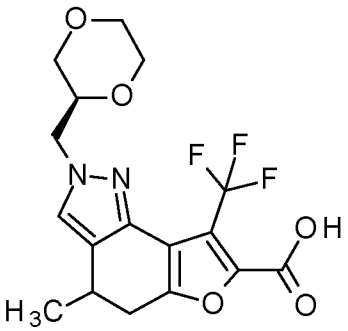
De acuerdo con GP C (condiciones A), (4±)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 750 mg, 2,39 mmol) del Intermediario 75, paso 3 se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (1,5 eq., 423 mg, 3,58 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 950 µL, 3,8 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 657 mg, 3,82 mmol) en tolueno (14,0 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. La fase de DCM y tolueno se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar, tras la cromatografía en columna repetitiva (SiO_2, hexano/DCM y luego con hexano/ EtOAc), el compuesto del título (528 mg, 54% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 – 1,28 (m, 3 H) 1,29 – 1,33 (m, 3 H) 2,61 – 2,65 (m, 1 H) 3,06 – 3,12 (m, 1H) 3,15 – 3,21 (m, 1H) 3,24 – 3,30 (m, 1 H) 3,40 – 3,57 (m, 2 H) 3,62 – 3,64 (m, 1 H) 3,72 – 3,78 (m, 2 H) 3,79 – 3,88 (m, 1 H) 4,07 – 4,15 (m, 2 H) 4,32 – 4,37 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



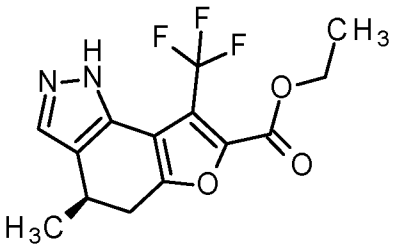
(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (527 mg, 1,27 mmol, intermediario 78 (paso 1) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (9,8 ml) y etanol (9,8 ml), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (3,2 ml, 2,0 M, 6,36 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se neutralizó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (6 M) hasta pH 2, y la mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se le agregó DCM (50 ml) e i–PrOH (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a RT hasta el día siguiente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM adicional, y el filtrado combinado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (445 mg) en forma de espuma en bruto, la cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

Intermediario 79:

Paso 1–a

(4R o 4S)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (Enantiómero 1, estereoquímica no definida)



Los enantiómeros del Intermediario 75, paso 3, (2,5 g, 7,96 mmol) se separaron por el procedimiento de SFC preparativa (Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; Columna: Chiralpak IC 5µ 250x30 mm; eluyente A: CO_2; eluyente B: 2–propanol + 0,4% en volumen dietilamina; isocrático: 10% B; flujo: 100 ml/min; temperatura: 40 °C; BPR: 150 bar; UV: 280 nm) y se caracterizaron analíticamente por el procedimiento de SFC (Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC–Modul; Columna: Chiralpak IC 5µ 100x4,6 mm; eluyente A: CO_2; eluyente B: 2–propanol + 0,4% en volumen dietilamina; isocrático: 15% B; flujo: 4 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 100 bar; UV: 280 nm). La solución de inyección se preparó usando diclorometano/metanol/DMSO 1:1:0,2 (15 ml en total).

Enantiómero 1:

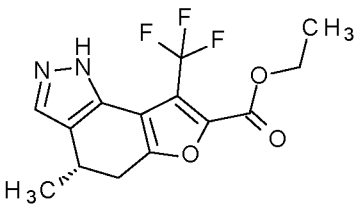
R_t = 1,05 min, 912 mg, 36% de rendimiento

$[\alpha]_D^{20}$ = –29,2 °(c=1, DMSO)

^{1}H RMN idéntica al Intermediario 75, paso 3.

Paso 1–b

(4S o 4R)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (Enantiómero 2, estereoquímica no definida)



Los enantiómeros del Intermediario 75, paso 3 (2,5 g, 7,96 mmol), se separaron por el procedimiento de SFC preparativa (Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; Columna: Chiralpak IC 5µ 250x30 mm; eluyente A: CO_2; eluyente B: 2–propanol + 0,4% en volumen dietilamina; isocrático: 10% B; flujo: 100 ml/min; temperatura: 40 °C; BPR: 150 bar; UV: 280 nm) y se caracterizaron analíticamente por el procedimiento de SFC (Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC–Modul; Columna: Chiralpak IC 5µ 100x4,6 mm; eluyente A: CO_2; eluyente B: 2–propanol + 0,4% en volumen dietilamina; isocrático: 15% B; flujo: 4 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 100 bar; UV: 280 nm). La solución de inyección se preparó usando diclorometano/metanol/DMSO 1:1:0,2 (15 ml en total).

Enantiómero 2:

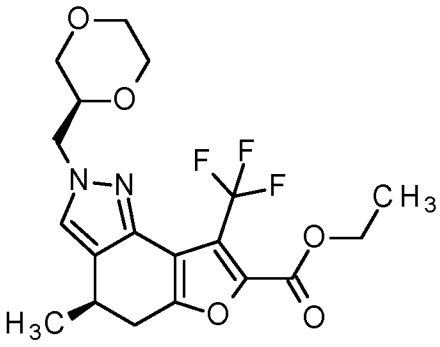
R_t = 1,32 min, 880 mg, 35% de rendimiento

$[\alpha]_D^{20}$ = +51,9 °(c=1, DMSO)

^{1}H RMN idéntica al Intermediario 75, paso 3.

Paso 2

(4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

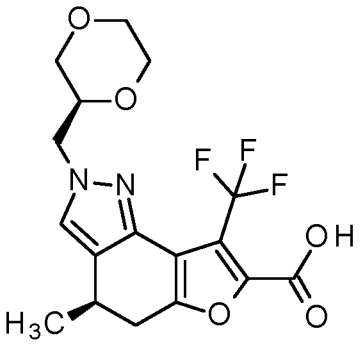


(4R o 4S)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (200 mg, 636 µmol) del paso 1–a (enantiómero 1) y carbonato de cesio (622 mg, 1,91 mmol; CAS–RN:[534–17–8]) se agregaron a 1,4–dioxano (8 ml). Luego se agregó metanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo (225 mg, 1,15 mmol) a la mezcla y se agitó durante 18 h a 100 °C. Luego de enfriar la mezcla hasta RT, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se evaporó para proporcionar el compuesto del título (251 mg) en forma de aceite. El material en bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

Paso 3

Ácido (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



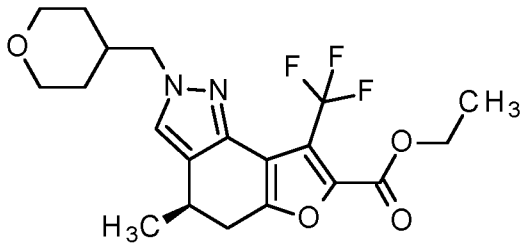
De acuerdo con GP D, (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (251 mg, 606 µmol, intermediario 79 (paso 2) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4,7 ml) y etanol (4,7 ml), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1,5 ml, 2,0 M, 3,0 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta el día siguiente. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (6 M) hasta pH 4, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano (50 ml) y salmuera (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a RT. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 85% de rendimiento) en forma de espuma. El material en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,6 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

Intermediario 80:

Paso 1

(4R o 4S)–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

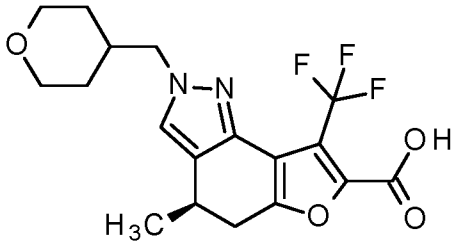


(4R o 4S)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (410 mg, 1,3 mmol) del Intermediario 79, paso 1–a (enantiómero 1), se suspendió en acetonitrilo (2,9 ml) a RT. A la mezcla de reacción, se agregó carbonato de cesio (3 eq., 1,27 g, 3,9 mol), seguido por la adición de trifluorometanosulfonato de tetrahidropiran–4–ilmetilo (1,8 eq., 0,58 g, 2,35 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a RT. A la mezcla de reacción, se le agregó EtOAc y H_2O, y se agitó brevemente. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó con un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo en bruto se trató con EtOAc:hexano (1:3, 2 ml) y se colocó brevemente bajo sonicación. Luego de agitar durante 30 minutos a RT, los sólidos blancos se filtraron, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (479 mg, 89% de rendimiento) en forma de aceite marrón, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido (4R o 4S)–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



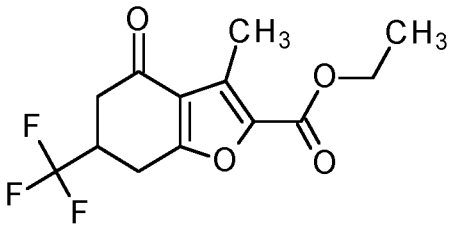
(4R o 4S)–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 479 mg, 1,16 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 1,2 ml, 2,3 mmol) en THF (1,2 ml) y metanol (1,2 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 2, y la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación con THF, se obtuvo el compuesto del título (800 mg), el cual se usó como producto en bruto en el siguiente paso.

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 385 $[M+H]^+$

Intermediario 81:

Paso 1

(6±)–3–metil–4–oxo–6–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



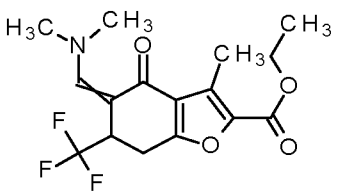
5–(trifluorometil)ciclohexan–1,3–diona (CAS Nro. [124612–15–3], 1,0 eq., 10,0 g, 55,5 mmol), 2–cloro–3–oxobutanoato de etilo (CAS Nro. [609–15–4], 1,0 eq., 7,7 ml, 56 mmol) y trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 1,2 eq., 9,3 ml, 67 mmol) se agregaron a 1,2–dicloroetano (127 ml) y se agitaron a 50 °C durante 18 h. A la mezcla se agregó 6 N HCl acuoso (16 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a RT (pH 5 a pH 2). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar una mezcla del compuesto del título y el producto intermediario (estructura no mostrada). Esta mezcla se disolvió en 1,2–dicloroetano, se trató con 6 N HCl acuoso y se agitó durante 18 h a RT. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó por filtración hidrofóbica y se evaporó. El material en bruto se purificó por columna cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, 35%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,59 – 2,74 (m, 2 H) 3,07 – 3,14 (m, 1 H) 3,22 – 3,29 (m, 1 H) 3,44 – 3,53 (m, 1 H) 4,30 (q, 2 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$

Paso 2

(6±)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–6–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



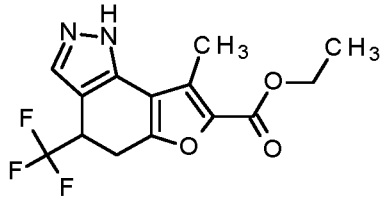
De acuerdo con GP A (condiciones A), (6±)–3–metil–4–oxo–6–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 5,38 g, 18,5 mmol) del paso 1 se hizo reaccionar con 1–*ter*–butoxi–

N,*N*,*N*',*N*'–tetrametilmetanodiamina (reactivo de Bredereck, CAS Nro. [5815–08–7]; 1,20 eq., 4,6 ml, 22,0 mmol) en tolueno (48 ml) durante 9 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,50 g) en forma de material en bruto, el cual se usó en la siguiente reacción sin pasos de purificación adicionales.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Paso 3

(4±)–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



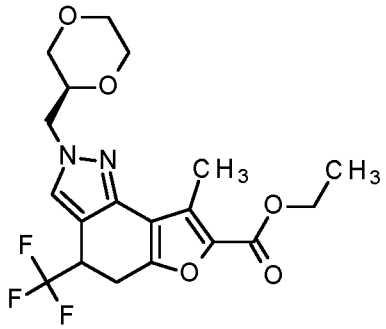
De acuerdo con GP B, (6±)–5–[(dimetilamino)metiliden]–3–metil–4–oxo–6–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1,0 eq., 6,50 g, 18,8 mmol) del paso 2 se hizo reaccionar con hidrazina hidrato 1:1 (5,0 eq., 4,6 ml, 94 mmol) en etanol (100 ml) a 70 °C durante 5 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica luego se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (840 mg, 14% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,08 – 3,14 (m, 1 H) 3,30 – 3,37 (m, 1 H) 4,20 – 4,30 (m, 3 H) 7,76 (s, 1 H) 12,89 (br. s, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

Paso 4

(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

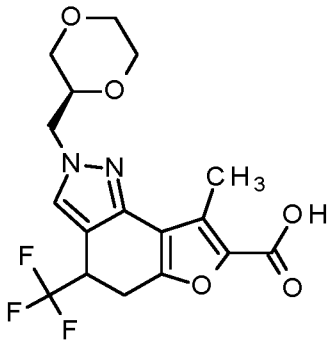


De acuerdo con GP C (condiciones A), (4±)–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 500 mg, 1,59 mmol) del paso 3 se hizo reaccionar con [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (CAS Nro. [406913–93–7], 1,5 eq., 282 mg, 2,39 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 630 µL, 2,55 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 438 mg, 2,55 mmol) en tolueno (50 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con agua. La fase acuosa combinada se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM y tolueno se combinó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un material en bruto, el cual luego se purificó por cromatografía en columna (Si–NH, hexano/ DCM) para proporcionar el compuesto del título (559 mg, 85% de rendimiento). El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

Paso 5

Ácido (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



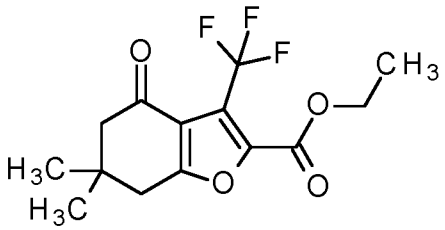
De acuerdo con GP D, (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 559 mg, 1,35 mmol) del paso 4 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 3,4 ml, 6,7 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol (5 ml) y THF (5,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó. El material en bruto resultante se disolvió in acetato de etilo (20 ml), se agregó salmuera (0,5 ml), y la mezcla se agitó brevemente. Las fases se separaron, y la fase orgánica se agitó nuevamente con salmuera. La fase orgánica se evaporó para proporcionar el compuesto del título (430 mg) en forma de sólido amarillo en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

Intermediario 82:

Paso 1

6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo

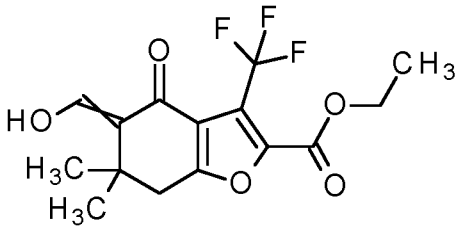


A una mezcla de 5,5–dimetilciclohexan–1,3–diona (20,0 g, 143 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó 2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (37,4 g, 171 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo protección de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 1000, éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0, luego 50: 1) para proporcionar 6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo en bruto en forma de aceite amarillo. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en fase inversa (Instrumento: Agela–OCTOPUS; Columna: Welch Ultimate XB_C18 150*400 mm 20/40 µm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–105 min 10–58% B; flujo 150 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detector: UV 220/254 nm) para proporcionar 6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (11,6 g, 27% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 4,36 (q, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,07 (s, 6H).

Paso 2

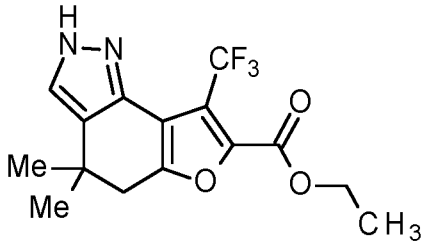
5–(hidroximetilidene)–6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo



A una solución de hidruro de sodio (341 mg, 60% de pureza, 8,55 mmol) en tolueno (10 ml) se agregó una solución de 6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (1 g, 3,29 mmol) del paso 1 y formiato de etilo (0,82 ml, 10,2 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente. Se agregó etanol (0,19 ml) a la mezcla anterior, y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con ácido clorhídrico 2N (pH ~3) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 5–(hidroximetilene)–6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo en bruto (1,09 g, en bruto) en forma de aceite marrón, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3

4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



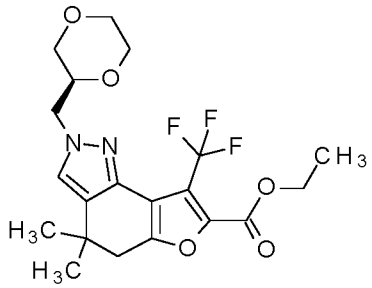
A una mezcla de 5–(hidroximetilidene)–6,6–dimetil–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxilato de etilo (8,50 g, 25,6 mmol) del paso 2 en etanol (80 ml) se agregó una solución de diclorhidrato de hidrazina (4,03 g, 38,4 mmol) en agua (15 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se ajustó a pH ~9 con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 100–200, éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1 luego 1: 1) para proporcionar 4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (540 mg, 92% de pureza, 6% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 12,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,22 (s, 6H).

LC–MS (Procedimiento **B**): R_t = 0,802 min; MS (ESIpos): m/z = 329,0 $[M+H]^+$.

Paso 4

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

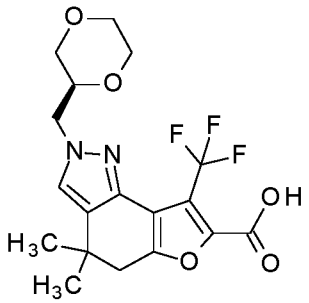


4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (250 mg, 762 µmol) del paso 3 y carbonato de cesio (744 mg, 2,29 mmol; CAS–RN:[534–17–8]) se agregaron a 1,4–dioxano (10 ml). Luego se agregó metanosulfonato de [(2R)–1,4–dioxan–2–il]metilo (269 mg, 1,37 mmol) a la mezcla y se agitó durante 48 h a 100 °C. Luego de enfriar la mezcla hasta RT, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (356 mg) en forma de aceite marrón en bruto.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

Paso 5

Ácido 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



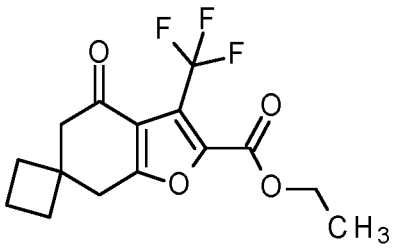
De acuerdo con GP D, 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (350 mg, 817 µmol, intermediario 82 (paso 4) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (6,3 ml) y etanol (6,3 ml) y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (2,0 ml, 2,0 M, 4,1 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con diclorometano. Luego de la neutralización con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (6 M) hasta pH 4, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano (50 ml) y salmuera (0,5 ml) y se agitó durante 1 h a RT. Luego se agregó 2–propanol (0,5 ml) a la mezcla en agitación y se siguió agitando durante 1 h a RT. Las fases se separaron, la fase orgánica se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (287 mg) en forma de espuma amarillenta clara en bruto, la cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

Intermediario 83:

Paso 1

4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5H–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo



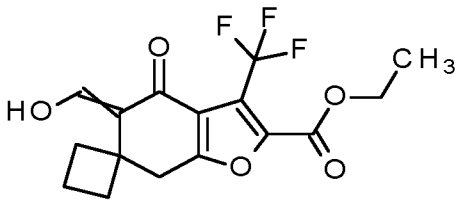
Espiro[3.5]nonan–6,8–diona (1,00 g, 6,57 mmol; CAS–RN:[221342–48–9]), 2–cloro–4,4,4–trifluoro–3–oxobutanoato de etilo (1,0 ml, 6,6 mmol; CAS–RN:[363–58–6]) y trietilamina (1,4 ml, 9,9 mmol; CAS–RN:[121–44–8]) se disolvieron en dioxano (2,0 ml) y se agitaron a 100 °C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (SNAP KP–Syl – 10 g, eluyendo con hexano–acetato de etilo, 1:0 a 4:1) para proporcionar 270 mg (12% de rendimiento, 93% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,80–1,96 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 4,36 (q, 2H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

Paso 2

5–(hidroximetilidene)–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5H–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo

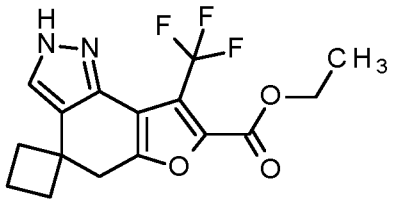


De acuerdo con GP A (condiciones B), a una suspensión de hidruro de sodio (439 mg, 60% de pureza, 11,0 mmol; CAS–RN:[7646–69–7]) en tolueno (7,3 ml) se agregó 4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5H–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo (1,16 g, 3,65 mmol, intermediario 83 (paso 1)) a 0 °C. Luego de agitar durante 30 minutos a RT, la mezcla se volvió a enfriar hasta 0 °C y se agregó formiato de etilo (1,5 ml, 18 mmol; CAS–RN:[109–94–4]). La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente antes de agregar acetato de etilo (150 ml) y 4 N HCl (40 ml, en porciones). Luego de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de un filtro sin agua y se concentró al vacío para proporcionar 1,43 g (en bruto) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Paso 3

8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



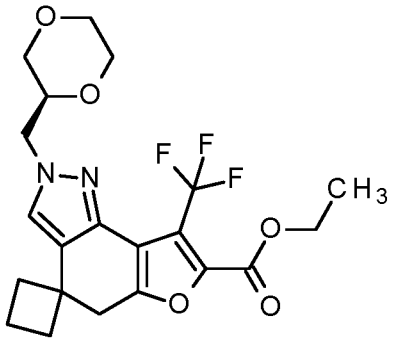
A una mezcla de 5–(hidroximetilidene)–4–oxo–3–(trifluorometil)–4,7–dihidro–5H–spiro[[1]benzofuran–6,1'–ciclobutan]–2–carboxilato de etilo (1,40 g, 4,07 mmol, intermediario 83 (paso 2)) en etanol (12 ml) se agregó una solución de hidrazina monoclorhidrato (362 mg, 5,29 mmol; CAS Nro. [2644–70–4]) en agua (5,0 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se agregó a una solución saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C y luego se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1,11 g (71% de rendimiento, 89% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,92–2,06 (m, 2H), 2,08–2,16 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 7,86 (d, 1H), 12,71 (s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$.

Paso 4

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



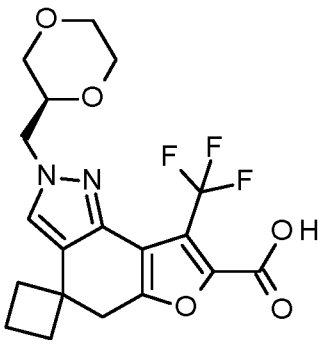
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–1',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (250 mg, 735 µmol, intermediario 83 (paso 3)) y [(2S)–1,4–dioxan–2–il]metanol (130 mg, 1,10 mmol, CAS–RN:[406913–93–7]) se suspendieron en tolueno (4,2 ml) junto con TMAD (202 mg, 1,18 mmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (290 µl, 1,2 mmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente E). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 60,0 mg (17% de rendimiento, 90% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 2,00–2,17 (m, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,41–3,49 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,75 (dt, 2H), 3,82–3,91 (m, 1H), 4,09–4,15 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 7,82 (s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Paso 5

Ácido 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (60,0 mg, 136 µmol, intermediario 83 (paso 4)) se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (680 µl, 2,0 M, 1,4 mmol) en THF (1,6 ml) a RT hasta el día siguiente. Luego de agitar durante 1 h más a 30 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N acuoso (pH 2) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recolectó por filtración y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional, 57,2 mg (91% de pureza, 93% de rendimiento).

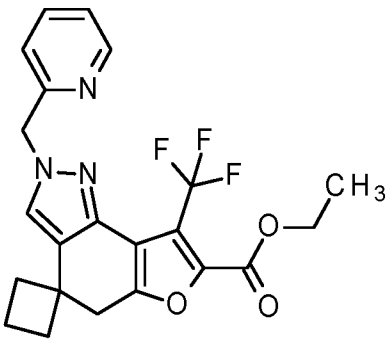
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,01–2,17 (m, 6H), 3,12 (s, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,45 (td, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,58–3,61 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,75 (dt, 2H), 3,83–3,90 (m, 1H), 4,08–4,16 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 13,58–14,28 (m, 1H).

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

Intermediario 84:

Paso 1

2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



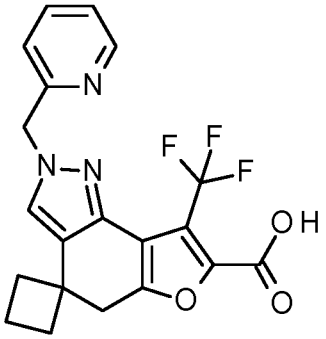
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–1',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (70,0 mg, 206 µmol, intermediario 83 (paso 3)) y (piridin–2–il)metanol (33,7 mg, 309 µmol; CAS–RN:[586–98–1]) se suspendieron en tolueno (1,2 ml) junto con TMAD (56,7 mg, 329 µmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (82 µl, 330 µmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (SNAP KP–Syl – 10 g, eluyendo con hexano–acetato de etilo, 1:0 a 1:1) para proporcionar 52,6 mg (59% de rendimiento, 99% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,87–1,98 (m, 1H), 2,03–2,18 (m, 5H), 3,17 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,49–8,58 (m, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (58,0 mg, 134 µmol, intermediario 84 (paso 1)) se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso 670 µl, 2,0 M, 1,3 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]) en THF (1,5 ml) durante 1 h a 50°C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 2) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recolectó por filtración y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (50,2 mg, 92% de pureza, 99% de rendimiento).

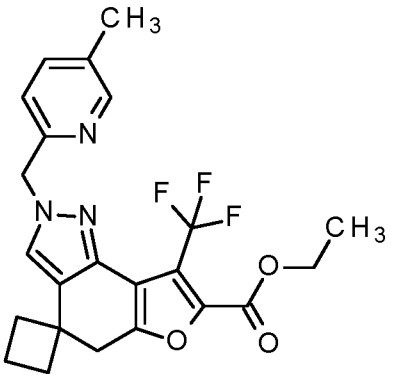
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,89–1,98 (m, 1H), 2,01–2,18 (m, 5H), 3,14 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,86–7,93 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 13,97 (br s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Intermediario 85:

Paso 1

2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo

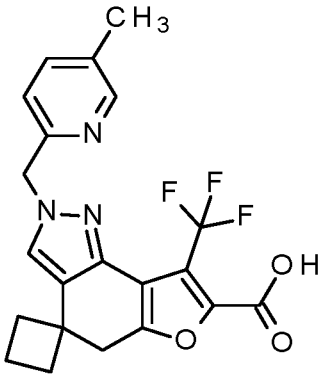


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (250 mg, 735 µmol, intermediario 83 (paso 3)) y (5–metilpiridin–2–il)metanol (136 mg, 1,10 mmol, CAS–RN:[22940–71–2]) se suspendieron en tolueno (4,2 ml) junto con TMAD (202 mg, 1,18 mmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (290 µl, 1,2 mmol, CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente E). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 102,0 mg (20% de rendimiento, 65% de pureza) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



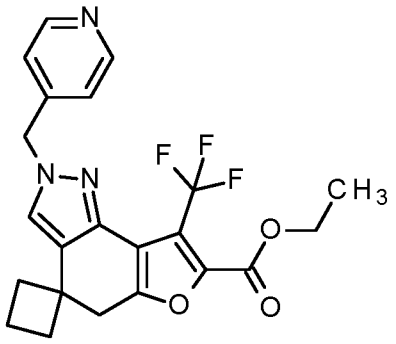
De acuerdo con GP D, 2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (102 mg, 229 µmol, intermediario 85 (paso 1)) se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (1,1 ml, 2,0 M, 2,3 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]) en THF (2,6 ml) hasta el día siguiente a RT. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 2) y se agitó durante 30 minutos. Luego de la concentración al vacío, el producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (90,0 mg, 75% de pureza, 80% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Intermediario 86:

Paso 1

2'–[(piridin–4–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo



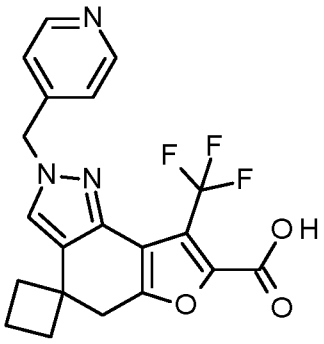
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (300 mg, 564 µmol, intermediario 83 (paso 3)) y (piridin–4–il)metanol (92,4 mg, 846 µmol, CAS–RN:[586–95–8]) se suspendieron en tolueno (3,2 ml) junto con TMAD (155 mg, 903 µmol; CAS Nro. [10465–78–8]). Cuidadosamente se agregó tri–*n*–butilfosfina (220 µl, 900 µmol; CAS Nro. [998–40–3]), y la mezcla de reacción se agitó a RT hasta el día siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa

(Procedimiento A, gradiente E). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 189,0 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2'–[(piridin–4–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2'–[(piridin–4–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxilato de etilo (189 mg, 438 µmol, intermediario 86 (paso 1)) se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2,2 ml, 2,0 M, 4,4 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]) en THF (5,0 ml) hasta el día siguiente a RT. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 2) y se agitó durante 30 minutos. Luego de la concentración al vacío hasta mitad de volumen, el residuo se liofilizó. El residuo se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento B, gradiente B). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 43,3 mg (17% de rendimiento, 63% de pureza) del compuesto del título.

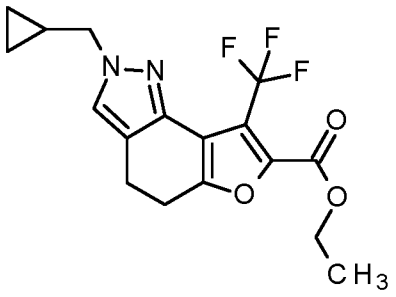
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,90–2,18 (m, 6H), 3,14 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,14–7,17 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,52–8,56 (m, 2H), 13,95 (br s, 1H)

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Intermediario 87:

Paso 1

2–(ciclopropilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

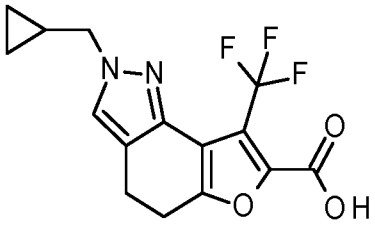


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 100 mg, 333 µmol) del Intermediario 35, paso 4, se hizo reaccionar con ciclopropilmetanol (CAS Nro. [2516–33–8], 1,5 eq., 36,0 mg, 500 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 130 µL, 530 µmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,6 eq., 150 µg, 530 µmol) en tolueno (8,0 ml) a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua dos veces. La fase acuosa combinada se extrajo tres veces con DCM. La fase de DCM y tolueno se combinó, se secó con NaCl, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 66% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–(ciclopropilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 2–(ciclopropilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 78,0 mg, 220 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 5 eq., 550 µL, 1,1 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5,0 ml) a 70 °C hasta el día siguiente. Tras la acidificación (pH 2) con ácido clorhídrico acuoso 6 N, la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (30 ml), agua (20 ml) e i–PrOH (4 x 2 ml) y se agitó durante 1 h a RT. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tres veces con DCM. La fase de DCM combinada se lavó con salmuera, se secó sobre un papel de filtro hidrofóbico y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (62,0 mg, 86% de rendimiento).

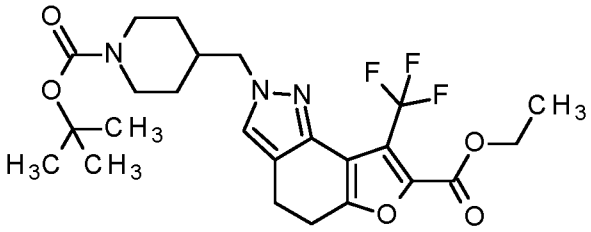
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,33 – 0,37 (m, 2 H) 0,48 – 0,54 (m, 2 H) 1,15 – 1,20 (m, 1 H) 2,84 – 2,88 (m, 2 H) 2,94 – 2,98 (m, 2 H) 3,92 (d, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 13,73 – 14,07 (br, s, 1 H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

Intermediario 88:

Paso 1

2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

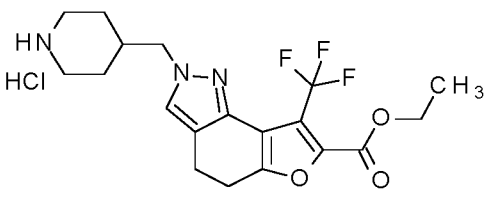


8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 1,71 g, 5,70 mmol) del Intermediario 35, paso 4, se hizo reaccionar con 4–{[(trifluorometanosulfonil)oxi]metil}piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (1,8 eq., 3,75 g, 95% de pureza, 10,3 mmol), carbonato de cesio (3 eq., 5,57 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (41 ml) durante 18 h a RT. La mezcla se vertió en acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre un papel de filtro hidrofóbico. El filtrado se evaporó para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (1,26 g, 44% de rendimiento).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M–tBu]^+$

Paso 2

2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (sal de HCl)

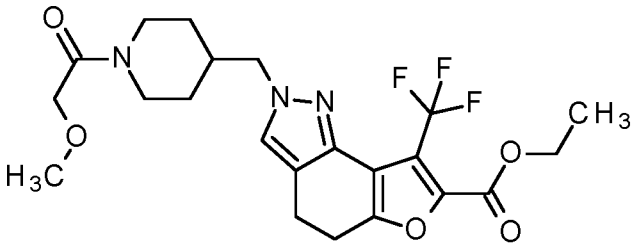


A 2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 1,26 g, 2,53 mmol) del paso 1 en 1,4–dioxano (14 ml) se agregó HCl en 1,4–dioxano (10,0 eq., 6,3 ml, 4,0 M, 25,0 mml) y se agitó durante 18 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (20 ml) y se evaporó adicionalmente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (900 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Paso 3

2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

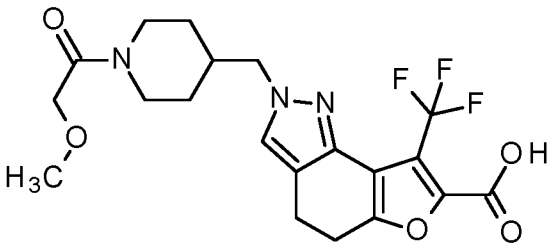


Una solución de 2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 250 mg, 629 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se suspendió en DCM (3,0 ml). A la reacción se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 2,5 eq., 220 µl, 1,6 mmol) seguida por metoxicloruro de acetilo (CAS Nro. [38870–89–2], 1,1 eq., 63 µl, 690 µmol), y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó y al residuo se agregó hexano/ acetato de etilo (95:5, 10 ml) y DCM (300 µl) con agitación. El sólido se recolectó por succión y se lavó con hexano/ acetato de etilo (95:5, 2 x 1 ml) para proporcionar el compuesto del título (362 mg) en forma de sólido en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Paso 4

Ácido 2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



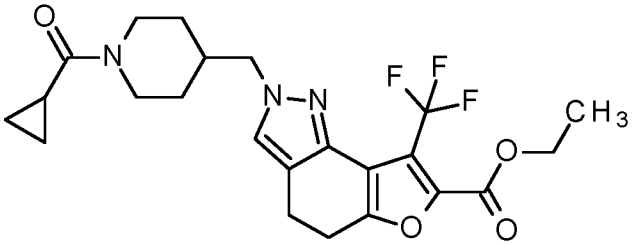
2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 360 mg, 767 µmol) del paso 3 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 770 µL, 1,5 mmol) en THF (3,00 ml) y metanol (3,0 ml) a RT durante 18 h, y luego a 55 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se agregó hidróxido de litio acuoso adicional (2 M; 2,0 eq., 770 µL, 1,5 mmol) y se siguió agitando durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 2, y la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación del residuo con THF (2 x 25 ml), se obtuvo el compuesto del título (626 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

Intermediario 89:

Paso 1

2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

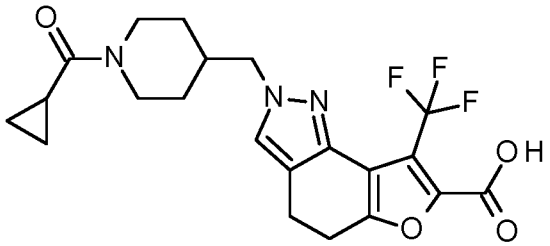


Una solución de 2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 250 mg, 629 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se suspendió en DCM (3,0 ml). A la reacción se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 2,5 eq., 220 µl, 1,6 mmol) seguida por cloruro de ciclopropanocarbonilo (CAS Nro. [4023–34–1], 1,1 eq., 63 µl, 690 µmol), y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó y al residuo se agregó hexano/ acetato de etilo (95:5, 10 ml) y DCM (300 µl) con agitación. El sólido se recolectó por succión y se lavó con hexano/ acetato de etilo (95:5, 2 x 1 ml) para proporcionar el compuesto del título (370 mg) en forma de sólido en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



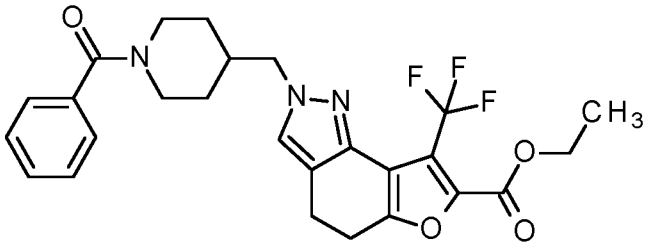
2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 370 mg, 795 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 795 µL, 1,6 mmol) en THF (820 µL) y metanol (820 µl) a RT durante 18 h y luego a 55 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se agregó hidróxido de litio acuoso adicional (2 M; 2,0 eq., 795 µL, 1,6 mmol) y se siguió agitando durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 2, y la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación del residuo con THF (2 x 25 ml), se obtuvo el compuesto del título (447 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

Intermediario 90:

Paso 1

2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

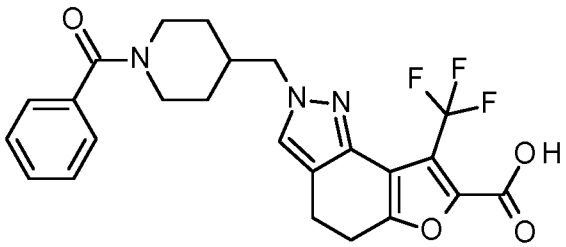


Una solución de 2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 250 mg, 629 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se suspendió en DCM (3,0 ml). A la reacción se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 2,5 eq., 220 µl, 1,57 mmol) seguida por cloruro de benzoílo (CAS Nro. [98–88–4], 1,1 eq., 80 µl, 690 µmol), y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó y al residuo se agregó hexano/ acetato de etilo (95:5, 10 ml) y DCM (300 µl) con agitación. El sólido se recolectó por succión y se lavó con hexano/ acetato de etilo (95:5, 2 x 1 ml) para proporcionar el compuesto del título (340 mg) en forma de sólido en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



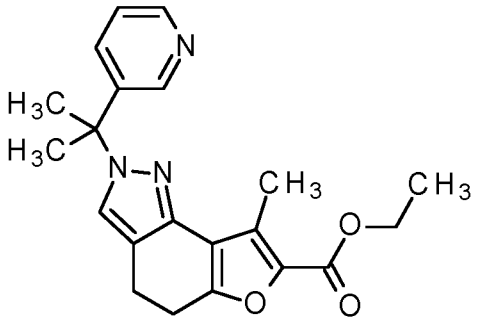
2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 340 mg, 678 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 680 µL, 1,36 mmol) en THF (700 µL) y metanol (700 µl) a RT durante 18 h, y luego a 55 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se agregó hidróxido de litio acuoso adicional (2 M; 2,0 eq., 680 µL, 1,36 mmol) y se siguió agitando durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 2, y la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación del residuo con THF (2 x 25 ml), se obtuvo el compuesto del título (460 mg) en forma de aceite marrón en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

Intermediario 91:

Paso 1

8–metil–2–[2–(piridin–3–il)propan–2–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



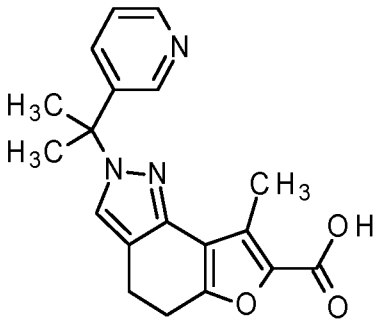
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 100 mg, 406 µmol) y 2–(piridin–3–il)propan–2–ol (66,8 mg, 487 µmol; CAS–RN:[15031–77–3]) se disolvieron en tolueno (3,7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó tri–n–butilfosfina (160 µl, 650 µmol; CAS–RN:[998–40–3]) y TMAD (112 mg, 650 µmol; CAS–RN:[10465–78–8]), y la mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Luego de extinguir con agua, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente C). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 23,5 mg (16% de rendimiento, 98% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,95 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,86–2,97 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 7,28–7,36 (m, 1H), 7,38–7,45 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 8–metil–2–[2–(piridin–3–il)propan–2–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



De acuerdo con GP D, 8–metil–2–[2–(piridin–3–il)propan–2–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (20,0 mg, 54,7 µmol), intermediario 91 (paso 1)) se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (550 µl, 1,0 M, 550 µmol; CAS–RN:[1310–65–2]) en THF (68 µL) hasta el día siguiente a RT. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 2) y se concentró al vacío para proporcionar 18,0 mg (96% de rendimiento, 98% de pureza) del compuesto del título.

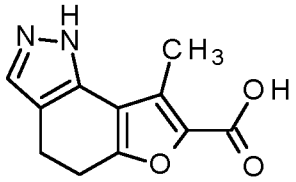
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,96 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,84–3,00 (m, 4H), 7,46–7,55 (m, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,54 (br d, 1H), 12,35–13,12 (m, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

Intermediario 92:

Paso 1

Ácido 8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



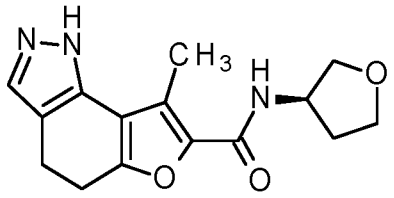
De acuerdo con GP D, 8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (comercialmente disponible; 380 mg, 1,54 mmol) se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (7,7 ml, 1,0 M, 7,7 mmol; CAS–RN:[1310–65–2]) en THF (1,9 ml) hasta el día siguiente a RT. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N acuoso (pH 2) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recolectó por filtración y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (337 mg, 97% de rendimiento, 97% de pureza).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,74–3,01 (m, 4H), 7,54 (s, 1H) (señal de metilo debajo de DMSO).

LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 219 $[M+H]^+$

Paso 2

8–metil–N–[(3R)–oxolan–3–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



De acuerdo con GP G (condiciones A), ácido 8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (286 mg, 1,31 mmol, intermediario 92 (paso 1)) se hizo reaccionar con (3R)–oxolan–3–amina (148 mg, 1,70 mmol, CAS–RN:[111769–26–7]), HATU (797 mg, 2,10 mmol; CAS–RN:[148893–10–1]) y *N*,*N*–diisopropiletilamina (910 µl, 5,2 mmol; CAS–RN:[7087–68–5]) en DMF (3,6 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la HPLC preparativa, el compuesto del título (215 mg, 53% de rendimiento, 93% de pureza).

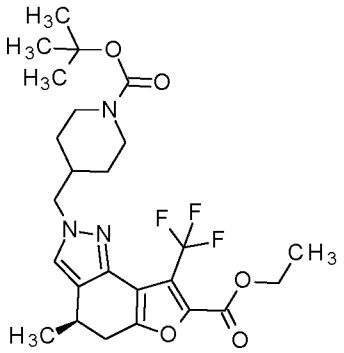
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,87–1,98 (m, 1H), 2,04–2,15 (m, 1H), 2,49 (br s, 3H), 2,82– 2,94 (m, 4H), 3,53 (dd, 1H), 3,70 (td, 1H), 3,79–3,87 (m, 2H), 4,34–4,47 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 12,42 (br s, 1H).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

Intermediario 93:

Paso 1

(4R o 4S)–2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

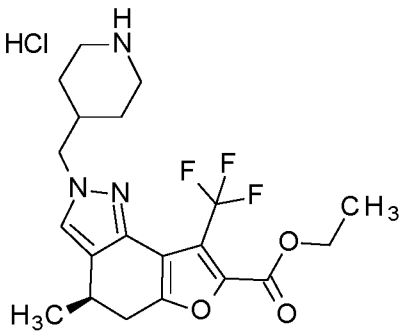


(4R o 4S)–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,03 g, 3,3 mmol) del Intermediario 79, paso 1–a (enantiómero 1), se suspendió en acetonitrilo (35 ml) a RT. A la mezcla de reacción, se agregó carbonato de cesio (3 eq., 3,19 g, 9,8 mol) seguido por la adición de 4–{[(trifluorometanosulfonil)oxi]metil}piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (1,8 eq., 2,27 g, 90% de pureza, 5,88 mmol) en acetonitrilo (6 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a RT. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc, H_2O y solución acuosa 6 N de HCl y se agitó brevemente mientras se enfriaba (uso de baño de agua). Se agregó más agua, las capas resultantes se separaron, y la capa orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por columna cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 58% de pureza) en forma de aceite amarillo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M–tBu]^+$

Paso 2

(4R o 4S)–4–metil–2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (sal de HCl)

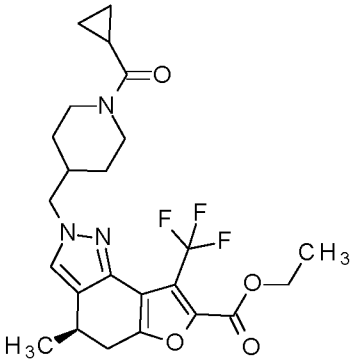


A (4R o 4S)–2–{[1–(*ter*–butoxicarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 1,2 g, 2,35 mmol) del paso 1 en 1,4–dioxano (12 ml) se agregó HCl en 1,4–dioxano (10,0 eq., 5,9 ml, 4,0 M, 23,5 mml) y se agitó durante 18 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM y se evaporó adicionalmente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de espuma amarilla en bruto, la cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Paso 3

(4R o 4S)–2–{[1–(ciclopropancarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

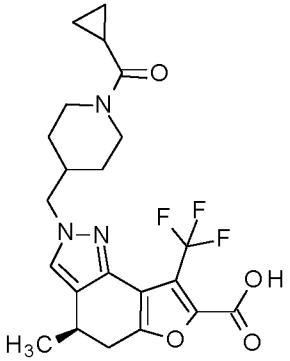


(4R o 4S)–4–metil–2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 250 mg, 607 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 93, paso 2, se suspendió en DCM (2,9 ml). A la reacción se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 3,0 eq., 254 µl, 1,8 mmol) seguida por cloruro de ciclopropanocarbonilo (CAS Nro. [4023–34–1], 1,5 eq., 83 µl, 911 µmol), y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó y al residuo se agregó hexano/ acetato de etilo (4:1, 10 ml) con agitación. El sólido se recolectó por succión y se lavó con hexano/ acetato de etilo (9:1, 2 x 1 ml) para proporcionar el compuesto del título (360 mg) en forma de sólido en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Paso 4

Ácido (4R o 4S)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



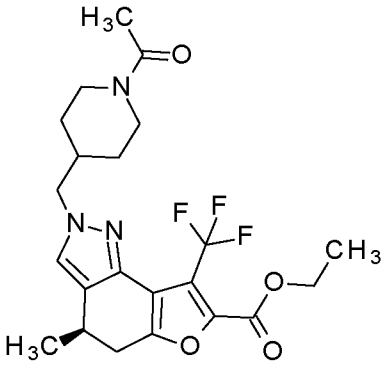
(4R o 4S)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 360 mg, 75 µmol) del paso 3 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 752 µL, 1,5 mmol) en THF (6 ml) y metanol (6 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4, y la suspensión resultante se agitó durante 5 min a RT. La mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (50 ml) y salmuera (0,2 ml), y se agitó durante 30 min a RT. Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (240 mg) en forma de espuma amarilla en bruto, la cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Intermediario 94:

Paso 1

(4R o 4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



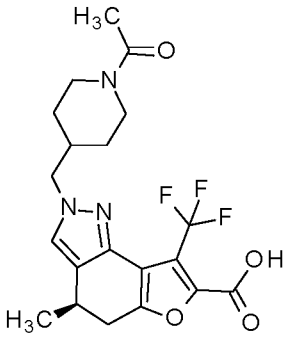
(4R o 4S)–4–metil–2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 250 mg, 607 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 93, paso 2, se suspendió en DCM (15 ml). A la reacción se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 3 eq., 254 µl, 1,8 mmol) seguida por cloruro de acetilo (2 eq., 86,7 µl, 1,22 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó y al residuo se agregó hexano/ acetato de etilo (4:1, 10 ml) con agitación. El sólido se filtró y se lavó con hexano/ acetato de etilo (9:1, 2 x 1 ml). El filtrado combinado se evaporó para proporcionar un material en bruto, el cual luego se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 36% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,94 – 1,06 (m, 1H) 1,08 – 1,20 (m, 1H) 1,26 – 1,32 (m, 6H) 1,49 – 1,56 (m, 2H) 1,96 (s, 3H) 1,98 – 2,05 (m, 1H) 2,44 – 2,48 (m, 1H) 2,60 – 2,64 (m, 1H) 2,93 – 3,00 (m, 1H) 3,06 – 3,12 (m, 1H) 3,14 – 3,20 (m, 1H) 3,77 – 3,80 (m, 1H) 3,98 (d, 2H) 4,31 – 4,37 (m, 3H) 7,60 (s, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido (4R o 4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



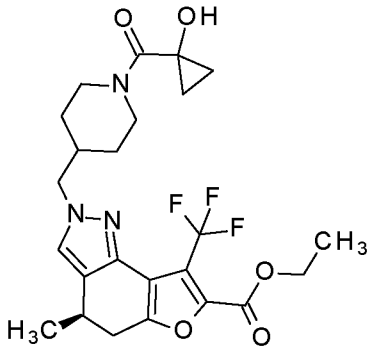
(4R o 4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 100 mg, 221 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 221 µL, 0,44 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4 y la suspensión resultante se agitó a RT durante 5 min. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación del residuo con tolueno, se obtuvo el compuesto del título (150 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Intermediario 95:

Paso 1

(4R o 4S)–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



Ácido 1–hidroxi–1–ciclopropancarboxílico (2,00 eq., 124 mg, 1,22 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) bajo argón, se agregó HATU (1,15 eq., 265 mg, 0,70 mmol) y DIPEA (3,0 eq., 0,32 ml, 1,82 mmol), y la mezcla resultante se agitó por unos minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó (4R o 4S)–4–metil–2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato (1,0 eq., 250 mg, 607 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 93, paso 2, y DMF (1 ml) y se agitó adicionalmente durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Las correspondientes capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, se filtró a través de un papel de filtro hidrofóbico y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 33% de rendimiento).

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,712 (1,00), 0,724 (3,26), 0,731 (3,89), 0,740 (1,59), 0,850 (1,69), 0,859 (3,39), 0,866 (2,54), 0,878 (1,19), 0,932 (0,48), 0,948 (0,47), 1,124 (0,56), 1,147 (0,54), 1,267 (8,35), 1,284 (8,92), 1,289 (8,22), 1,307 (16,00), 1,325 (7,21), 1,531 (1,51), 1,559 (1,29), 2,009 (0,41), 2,028 (0,55), 2,037 (0,64), 2,045 (0,52), 2,323 (0,83), 2,327 (1,15), 2,331 (0,82), 2,518 (4,49), 2,523 (2,95), 2,597 (1,35), 2,623 (1,58), 2,639 (1,67), 2,665 (2,57), 2,669 (1,55), 2,673 (1,03), 3,061 (1,52), 3,079 (2,27), 3,102 (1,17), 3,120 (2,08), 3,147 (0,67), 3,164 (0,88), 3,172 (0,72), 3,179 (0,61), 3,188 (0,82), 3,205 (0,47), 3,966 (3,65), 3,983 (3,55), 4,315 (2,14), 4,333 (6,54), 4,351 (6,44), 4,368 (2,10), 6,267 (4,12), 7,612 (5,42).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$

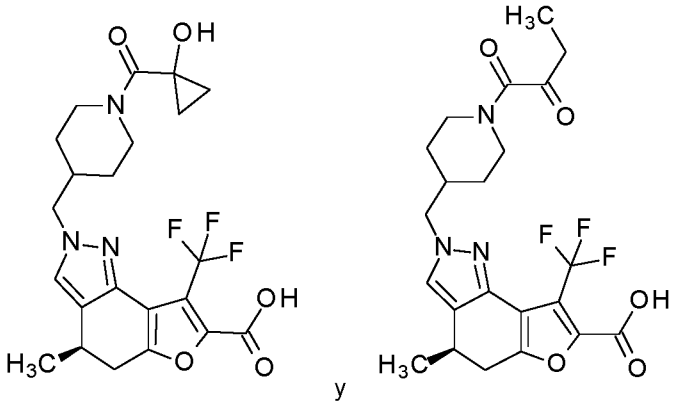
Paso 2

Ácido (4R o 4S)–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico

y

ácido (4R o 4S)–4–metil–2–[[1–(2–oxobutanoil)–4–piperidil]metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidrofuro[2,3–g]indazol–7–carboxílico

(como mezcla 1:1)



y

(4R o 4S)–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 100 mg, 202 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 202 µL, 0,4 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4 y la suspensión resultante se agitó a RT durante 5 min. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación del residuo con tolueno, se obtuvo el compuesto del título (160 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1):

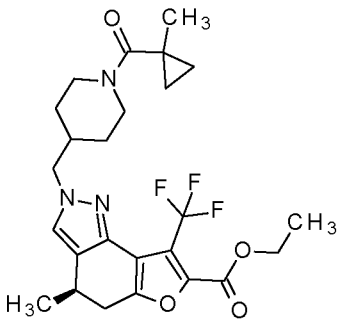
R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

Intermediario 96:

Paso 1

(4R o 4S)–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



Ácido 1–metilciclopropan–1–carboxílico (2,00 eq., 122 mg, 1,22 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) bajo argón, se agregó HATU (1,15 eq., 265 mg, 0,70 mmol) y DIPEA (3,0 eq., 0,32 ml, 1,82 mmol), y la mezcla resultante se agitó por unos minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó (4R o 4S)–4–metil–2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato (1,0 eq., 250 mg, 607 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 93, paso 2, y DMF (1 ml), y se agitó adicionalmente durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Las correspondientes capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, se filtró a través de un papel de filtro hidrofóbico y se

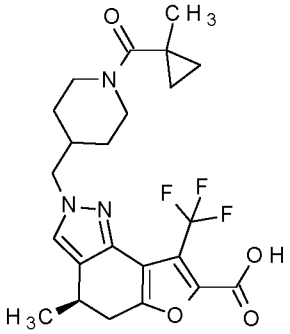
concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente E) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 33% de rendimiento).

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,496 (1,18), 0,507 (3,90), 0,512 (3,86), 0,523 (1,54), 0,729 (1,34), 0,739 (3,81), 0,743 (3,66), 0,755 (1,15), 1,090 (0,69), 1,147 (0,59), 1,192 (16,00), 1,265 (7,38), 1,281 (7,77), 1,289 (6,52), 1,307 (13,44), 1,325 (6,28), 1,534 (1,36), 1,564 (1,12), 1,998 (0,37), 2,010 (0,42), 2,017 (0,49), 2,027 (0,58), 2,036 (0,48), 2,046 (0,41), 2,323 (1,25), 2,327 (1,80), 2,331 (1,28), 2,518 (7,54), 2,523 (4,71), 2,596 (1,24), 2,622 (1,42), 2,638 (1,50), 2,664 (2,75), 2,669 (2,17), 2,673 (1,54), 2,715 (0,30), 2,723 (0,32), 2,732 (0,35), 2,737 (0,35), 2,746 (0,37), 2,752 (0,37), 2,758 (0,37), 2,767 (0,36), 2,774 (0,36), 2,782 (0,34), 2,786 (0,34), 2,795 (0,31), 2,803 (0,29), 2,806 (0,27), 3,060 (1,35), 3,078 (1,95), 3,102 (0,99), 3,120 (1,82), 3,146 (0,63), 3,163 (0,79), 3,188 (0,75), 3,205 (0,46), 3,971 (3,37), 3,989 (3,30), 4,208 (1,48), 4,241 (1,40), 4,315 (1,66), 4,332 (5,40), 4,350 (5,26), 4,368 (1,55), 7,603 (4,83).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido (4R o 4S)–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



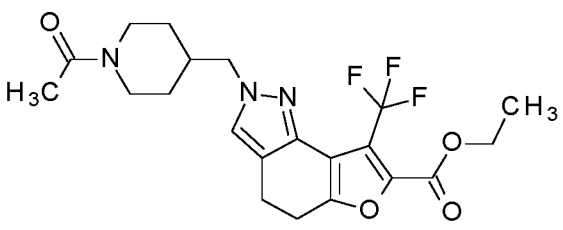
(4R o 4S)–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 100 mg, 203 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 221 µL, 0,44 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4 y la suspensión resultante se agitó a RT durante 5 minutos. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. Luego de la codestilación del residuo con tolueno, se obtuvo el compuesto del título (140 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Intermediario 97:

Paso 1

2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 225 mg, 566 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se suspendió en DCM (2,7 ml). A la reacción se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 2,5 eq., 197 µl, 1,42 mmol) seguida por cloruro de acetilo (1,5 eq., 60 µl, 0,85 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a RT. La mezcla de reacción se evaporó y al residuo se agregó hexano/ acetato de etilo (7:3, 10 ml) con agitación. El sólido se filtró y se lavó con hexano/ acetato de etilo (9:1, 2 x 1 ml). El filtrado combinado se evaporó para proporcionar un material en bruto, el cual

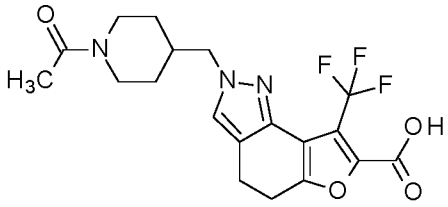
luego se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente C) para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 35% de rendimiento).

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,959 (0,20), 0,979 (0,45), 0,989 (0,47), 1,010 (0,51), 1,020 (0,48), 1,040 (0,23), 1,097 (0,20), 1,118 (0,44), 1,127 (0,49), 1,147 (0,52), 1,157 (0,48), 1,178 (0,24), 1,288 (4,70), 1,306 (10,35), 1,324 (4,90), 1,481 (0,60), 1,516 (1,00), 1,555 (0,52), 1,921 (0,24), 1,961 (16,00), 1,992 (0,45), 2,001 (0,52), 2,011 (0,42), 2,019 (0,36), 2,029 (0,29), 2,075 (0,79), 2,444 (0,46), 2,518 (3,25), 2,523 (2,08), 2,841 (0,87), 2,861 (2,87), 2,879 (2,10), 2,931 (0,48), 2,962 (2,95), 2,980 (3,38), 2,999 (1,15), 3,763 (0,61), 3,796 (0,57), 3,965 (3,15), 3,983 (3,11), 4,315 (1,84), 4,333 (4,88), 4,350 (4,74), 4,368 (1,35), 7,558 (4,29).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



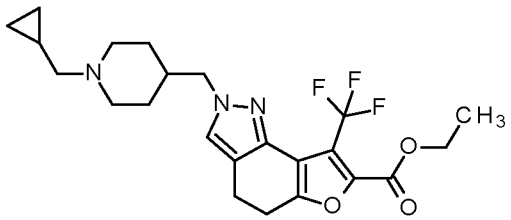
2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 90 mg, 204 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 205 µL, 0,41 mmol) en THF (0,33 ml) y metanol (0,33 ml) a RT durante 18 h. Se agregó hidróxido de litio acuoso adicional (2 M; 2,0 eq., 205 µL, 0,41 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4, y la suspensión resultante se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con DCM (50 ml) y se agregó solución saturada de salmuera (300 µL) por goteo con agitación, y la mezcla resultante se siguió agitando durante 30 minutos a RT. Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (117 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Intermediario 98:

Paso 1

2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 225 mg, 566 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se agregó carbonato de potasio (3,0 eq., 234 mg, 1,7 mmol) y se agitó durante 5 minutos a RT. A la mezcla de reacción se agregó (bromometil)ciclopropano (1,5 eq., 82 µl, 0,85 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente F) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 13% de rendimiento).

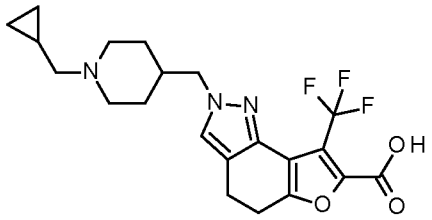
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,007 (1,05), 0,018 (3,68), 0,030 (4,04), 0,044 (1,33), 0,399 (1,27), 0,409 (3,15), 0,413 (3,18), 0,419 (1,78), 0,424 (1,74), 0,429 (3,43), 0,433 (3,29), 0,444 (1,26), 0,773 (0,77), 0,786 (1,17), 1,155 (0,54), 1,177 (1,40), 1,184 (1,50), 1,207 (1,72), 1,214 (1,56), 1,237 (0,90), 1,288 (7,23),

1,306 (16,00), 1,316 (1,36), 1,324 (7,49), 1,345 (0,49), 1,363 (0,97), 1,382 (0,48), 1,458 (1,91), 1,488 (1,52), 1,719 (0,82), 1,737 (0,68), 1,797 (1,35), 1,822 (2,40), 1,851 (1,38), 2,074 (1,26), 2,106 (5,72), 2,123 (5,85), 2,518 (11,04), 2,523 (6,74), 2,836 (1,42), 2,857 (4,33), 2,876 (3,17), 2,897 (2,19), 2,925 (2,15), 2,959 (3,36), 2,976 (4,98), 2,999 (1,44), 3,221 (0,58), 3,370 (0,78), 3,938 (4,70), 3,955 (4,50), 4,314 (2,05), 4,332 (6,77), 4,350 (6,72), 4,368 (2,04), 4,377 (0,42), 4,419 (0,43), 4,437 (0,42), 7,461 (0,53), 7,550 (6,25), 8,549 (0,43), 8,661 (0,47).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



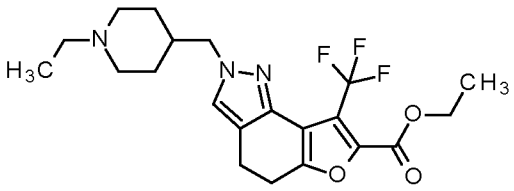
2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 33 mg, 73 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 73 µL, 146 µmol) en THF (0,12 ml) y metanol (0,12 ml) a RT durante 18 h. Se agregó hidróxido de litio acuoso adicional (2 M; 2,0 eq., 73 µL, 146 µmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4, y la suspensión resultante se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con DCM (50 ml), se agregó solución saturada de salmuera (300 µL) por goteo con agitación, y la mezcla resultante se siguió agitando durante 30 minutos a RT. Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (68 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

Intermediario 99:

Paso 1

2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo



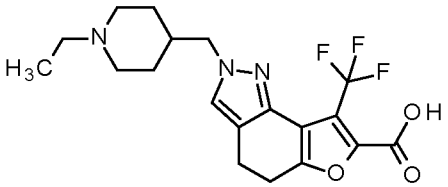
2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 225 mg, 566 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se agregó trietilamina (CAS Nro. [121–44–8], 2,5 eq., 197 µl, 1,42 mmol) y se agitó durante 5 minutos a RT. A la mezcla de reacción se agregó iodoetano (1,5 eq., 68 µl, 850 µmol) por goteo, y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a RT. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente F) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 7% de rendimiento).

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,911 (0,55), 0,937 (4,91), 0,955 (11,71), 0,973 (5,13), 1,125 (0,40), 1,134 (0,45), 1,155 (1,12), 1,164 (1,21), 1,186 (1,37), 1,194 (1,25), 1,216 (0,63), 1,225 (0,58), 1,288 (7,07), 1,298 (0,89), 1,306 (16,00), 1,315 (1,29), 1,323 (7,13), 1,333 (0,54), 1,457 (1,57), 1,486 (1,28), 1,693 (0,50), 1,712 (0,68), 1,734 (1,55), 1,758 (2,18), 1,787 (1,10), 2,231 (1,43), 2,249 (4,71), 2,266 (4,52), 2,285 (1,35), 2,337 (0,55), 2,518 (6,23), 2,523 (4,05), 2,678 (0,54), 2,796 (1,78), 2,825 (1,80), 2,834 (1,98), 2,855 (3,81), 2,874 (2,71), 2,958 (2,87), 2,975 (4,43), 2,994 (1,25), 2,998 (1,25), 3,933 (4,14), 3,951 (4,01), 4,314 (1,91), 4,332 (6,32), 4,349 (6,24), 4,359 (0,53), 4,367 (1,85), 7,461 (0,41), 7,550 (5,72).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



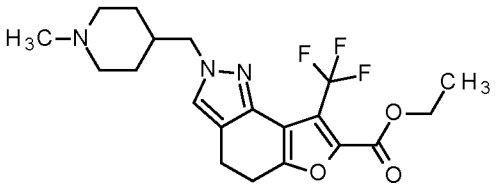
2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,00 eq., 18 mg, 42 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 42 µL, 84 µmol) en THF (0,07 ml) y metanol (0,07 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4, y la suspensión resultante se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con DCM (50 ml), se agregó solución saturada de salmuera (300 µL) por goteo con agitación, y la mezcla resultante se siguió agitando durante 30 minutos a RT. Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (34 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Intermediario 100:

Paso 1

2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo

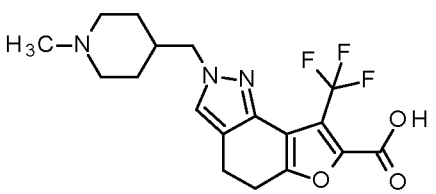


2–[(piperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (1,0 eq., 225 mg, 566 µmol, como sal de HCl) del Intermediario 88, paso 2, se disolvió en metanol (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución se agregó ácido acético (2 eq., 65 µl, 1,13 mmol) y se agitó durante 5 minutos a RT. A la mezcla de reacción, se agregó cianoborohidruro de sodio (2 eq., 71 mg, 1,13 µmol) en porciones y se agitó durante 5 minutos a RT. A la mezcla de reacción resultante se agregó formaldehído en agua (37% en peso, 2 eq., 85 µl, 1,13 µmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con DCM y se neutralizó con solución acuosa 2 N de NaOH hasta pH 10. Luego de agitar durante 10 minutos a RT, las fases se separaron y la fase acuosa se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (880 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Paso 2

Ácido 2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico



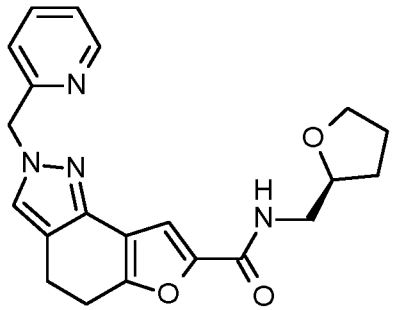
2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxilato de etilo (880 mg en forma de producto en bruto, teóricamente: 1,00 eq., 232 mg, 563 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con hidróxido de litio acuoso (2 M; 2,0 eq., 564 µL, 1,13 mmol) en THF (0,9 ml) y metanol (0,9 ml) a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N acuoso hasta pH 4, y la suspensión resultante se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con DCM (50 ml), se agregó solución saturada de salmuera (300 µL) por goteo con agitación, y la mezcla resultante se siguió agitando durante 30 minutos a RT. Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se trató con una mezcla de DCM/EtOH (9:1) y los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM y el filtrado resultante se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (465 mg) en forma de material en bruto, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

SECCIÓN EXPERIMENTAL – EJEMPLOS

Ejemplo 1:

2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



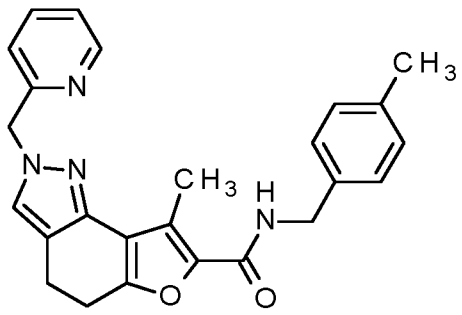
De acuerdo con GP G (condiciones C), 2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carbaldehído (Intermediario 1; 1,00 eq., 50,0 mg, 179 µmol) se hizo reaccionar con 1–[(2S)–tetrahidrofurano–2–il]metanamina (CAS Nro. [7175–81–7]; 5,0 eq., 90,5 mg, 895 µmol), cianuro de sodio (1,0 eq., 8,8 mg, 180 µmol) y dióxido de manganeso(IV) (15,0 eq., 233 mg, 2,69 mmol) en THF (2 ml) a RT durante 30 minutos. Se agregó otra cantidad de dióxido de manganeso(IV) (15,0 eq., 233 mg, 2,69 mmol) y la agitación a RT continuó durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 47%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,52–1,60 (m, 1H), 1,74–1,91 (m, 3H), 2,87–2,97 (m, 4H), 3,20–3,29 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,78 (m, 1H), 3,90–3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,54 (ddd, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2:

8–metil–*N*–[(4–metilfenil)metil]–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



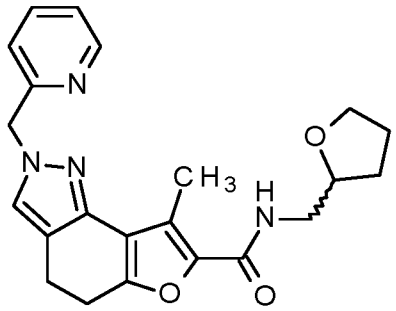
De acuerdo con GP G (condiciones A), ácido 8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 2; 1,00 eq., 55,0 mg, 178 µmol) se hizo reaccionar con 1–(4–metilfenil)metanamina (1,2 eq., 27 µL, 210 µmol), HATU (CAS Nro. [148893–10–1]; 1,5 eq., 101 mg, 267 µmol) y *N*,*N*–diisopropiletilamina (CAS Nro. [7087–68–5]; 3,0 eq., 93 µL, 530 µmol) en DMF (2 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la HPLC preparativa, el compuesto del título (30 mg, 38%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,26 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,85–2,93 (m, 4H), 4,33 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,10–7,12 (m, 2H), 7,17–7,19 (m, 2H), 7,31 (ddd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H), 8,62 (t, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3:

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



De acuerdo con GP G (condiciones A), ácido 8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 2; 1,00 eq., 55,0 mg, 178 µmol) se hizo reaccionar con 1–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–il]metanamina (CAS Nro. [4795–29–3]; 1,2 eq., 22 µL, 210 µmol), HATU (CAS Nro. [148893–10–1]; 1,5 eq., 101 mg, 267 µmol) y *N*,*N*–diisopropiletilamina (CAS Nro. [7087–68–5]; 3,0 eq., 93 µL, 530 µmol) en DMF (2 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la HPLC preparativa, el compuesto del título (40 mg, 53%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,74–1,90 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,86–2,93 (m, 4H), 3,18–3,26 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,78 (m, 1H), 3,91–3,97 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,53–8,54 (m, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros del material racémico del ejemplo 3 se separaron por HPLC preparativa quiral (Instrumento: PrepCon Labomatic HPLC; Columna: Chiralpak IE 5 µm 250 x 30 mm; Eluyente A: *ter*–butil–metiléter + 0,1% dietilamina; Eluyente B: etanol; Isocrático: 90% A + 10% B; Flujo: 40 ml/min; Temperatura: 25 °C; Detección: UV 254 nm) y se caracterizaron analíticamente por HPLC quiral (Instrumento: Agilent 1260 HPLC; Columna: Chiralpak IE 3 µm 100 x 4,6 mm; Eluyente A: *ter*–butil–metiléter + 0,1% dietilamina; Eluyente B: etanol; Isocrático: 90% A + 10% B; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; Detección: UV: 254 nm):

Ejemplo 3–1: 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

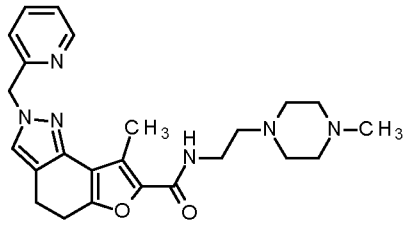
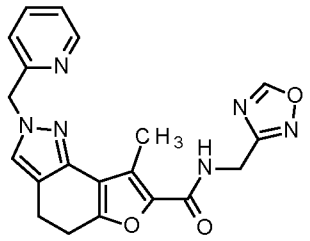
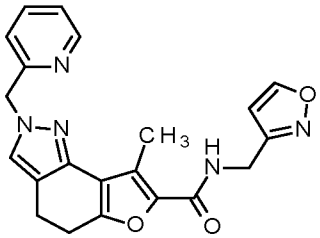
R_t = 3,91 min; $[\alpha]_D^{20}$ = –16,3 ° +/– 1,79 ° (C = 10,0 mg/ml, metanol)

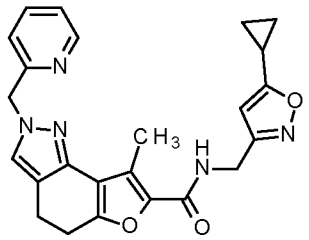
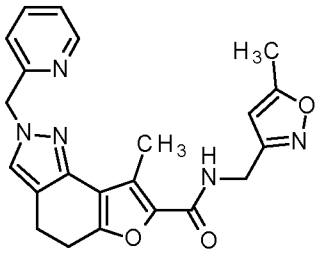
Ejemplo 3–2: 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

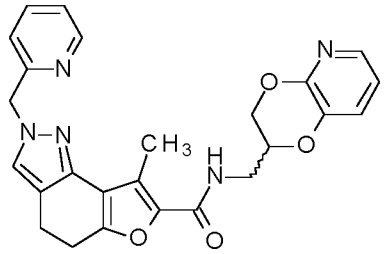
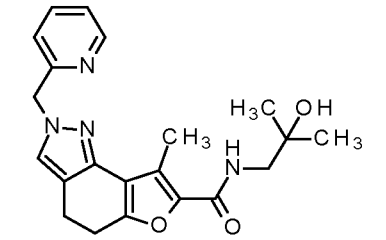
R_t = 5,00 min; $[\alpha]_D^{20}$ = +14,8 ° +/– 1,89 ° (C = 10,0 mg/ml, metanol)

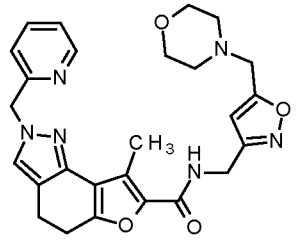
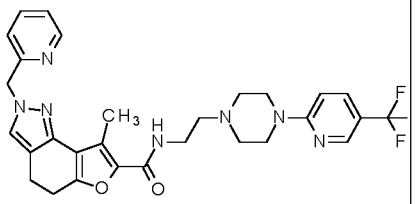
Tabla 2: Los siguientes ejemplos (4 a 147) se prepararon por analogía con el ejemplo 3 partiendo de los intermediarios dados y aminas comercialmente disponibles (o sus sales), aplicando el procedimiento general indicado.

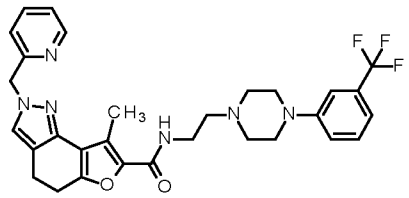
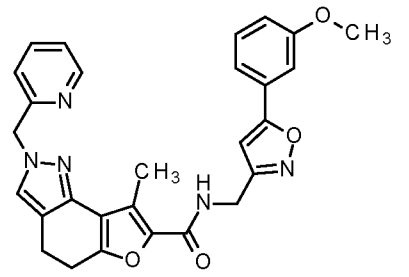
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos	Procedimientos de preparación o separación

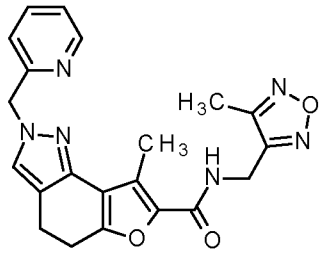
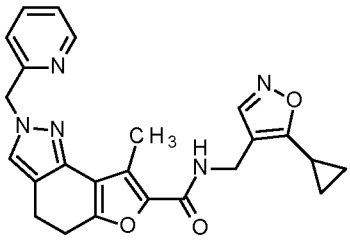
4	 8–metil–*N*–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,134 (13,81), 2,297 (1,26), 2,323 (2,11), 2,327 (2,46), 2,331 (2,01), 2,388 (2,65), 2,405 (4,09), 2,423 (2,65), 2,438 (16,00), 2,522 (4,49), 2,665 (1,23), 2,669 (1,63), 2,673 (1,20), 2,739 (0,45), 2,888 (10,62), 3,267 (0,91), 3,283 (2,03), 3,300 (2,19), 5,381 (6,98), 7,057 (1,85), 7,077 (1,95), 7,289 (0,94), 7,303 (1,10), 7,308 (1,12), 7,320 (1,10), 7,632 (5,03), 7,750 (1,04), 7,754 (1,04), 7,769 (1,77), 7,773 (1,74), 7,788 (0,94), 7,793 (0,91), 7,906 (0,75), 7,921 (1,61), 7,935 (0,75), 8,529 (1,47), 8,539 (1,55), 8,541 (1,53). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 435 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
5	 8–metil–*N*–[(1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,86–2,93 (m, 4H), 4,54 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H), 8,75 (t, 1H), 9,54 (s, 1H). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 391 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
6	 8–metil–*N*–(1,2–oxazol–3–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,454 (16,00), 2,518 (1,95), 2,522 (1,21), 2,755 (0,45), 2,889 (2,88), 2,897 (8,51), 2,905 (3,29), 4,452 (3,32), 4,467 (3,30), 5,385 (6,42), 6,487 (3,97), 6,492 (4,36), 7,060 (1,76), 7,079 (1,84), 7,289 (0,89), 7,291 (0,87), 7,301 (0,93), 7,304 (0,96), 7,308 (1,13), 7,310 (0,97), 7,320 (1,03), 7,322 (0,94), 7,639 (5,08), 7,750 (1,09), 7,754 (1,06), 7,769 (1,79), 7,774 (1,86), 7,788 (0,98), 7,793 (0,98), 8,527 (1,17), 8,530 (1,34), 8,532 (1,36), 8,534 (1,23), 8,539 (1,22), 8,542 (1,38), 8,544 (1,27), 8,546 (1,15), 8,703 (0,73), 8,718 (1,58), 8,733 (0,71), 8,812 (3,54), 8,815 (3,26). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 390 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

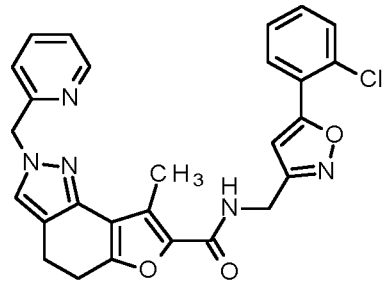
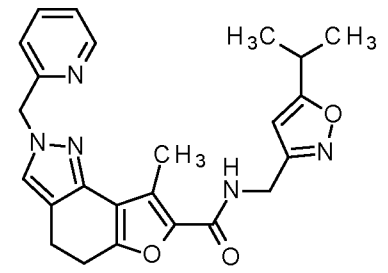
7	 *N*–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,821 (0,77), 0,832 (2,58), 0,838 (2,57), 0,844 (2,54), 0,847 (1,52), 0,850 (2,70), 0,860 (1,11), 0,993 (1,10), 1,003 (2,52), 1,010 (2,36), 1,014 (1,26), 1,021 (1,13), 1,024 (2,72), 1,031 (2,25), 1,042 (0,84), 1,606 (0,62), 2,081 (0,77), 2,090 (0,83), 2,094 (0,47), 2,102 (1,49), 2,111 (0,48), 2,114 (0,77), 2,123 (0,74), 2,452 (16,00), 2,518 (3,26), 2,523 (2,28), 2,893 (10,23), 2,898 (3,49), 3,566 (1,11), 4,340 (3,22), 4,355 (3,20), 5,385 (6,22), 6,089 (6,38), 7,060 (1,74), 7,080 (1,82), 7,290 (0,89), 7,293 (0,84), 7,302 (0,95), 7,305 (0,95), 7,309 (1,02), 7,311 (0,93), 7,321 (1,02), 7,323 (0,95), 7,639 (5,18), 7,751 (1,14), 7,755 (1,11), 7,770 (1,80), 7,775 (1,94), 7,789 (1,01), 7,794 (1,01), 8,528 (1,16), 8,530 (1,31), 8,532 (1,32), 8,535 (1,22), 8,540 (1,17), 8,542 (1,34), 8,544 (1,22), 8,547 (1,14), 8,634 (0,71), 8,649 (1,56), 8,664 (0,68). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,07 min. m/z = 430 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
8	 8–metil–*N*–[(5–metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,336 (0,60), 2,352 (11,98), 2,354 (11,85), 2,451 (16,00), 2,518 (6,29), 2,522 (3,99), 2,678 (0,52), 2,888 (3,26), 2,894 (9,97), 2,900 (3,39), 3,566 (2,98), 4,356 (3,34), 4,372 (3,31), 5,385 (6,39), 6,134 (3,47), 6,136 (3,42), 7,061 (1,72), 7,080 (1,80), 7,289 (0,86), 7,293 (0,89), 7,302 (0,91), 7,305 (0,99), 7,308 (1,04), 7,311 (0,91), 7,320 (1,02), 7,324 (0,94), 7,638 (5,06), 7,751 (1,07), 7,755 (1,15), 7,770 (1,83), 7,774 (1,91), 7,789 (0,94), 7,794 (0,91), 8,527 (1,12), 8,530 (1,33), 8,532 (1,31), 8,534 (1,23), 8,539 (1,17), 8,542 (1,36), 8,544 (1,23), 8,546 (1,15), 8,662 (0,73), 8,677 (1,57), 8,693 (0,70). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,99 min. m/z = 404 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

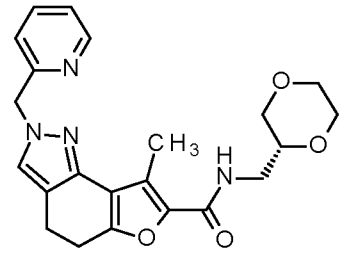
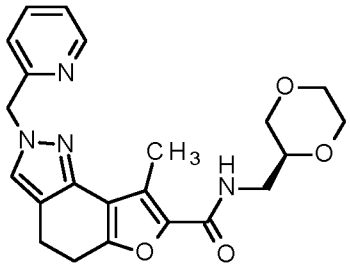
9	 *N*–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,933 (1,22), 0,935 (0,43), 0,949 (1,24), 2,306 (0,91), 2,336 (0,51), 2,456 (16,00), 2,518 (6,12), 2,522 (3,81), 2,659 (0,51), 2,756 (0,51), 2,879 (1,02), 2,892 (2,59), 2,905 (5,54), 2,914 (3,07), 3,430 (0,63), 3,445 (0,51), 3,450 (0,69), 3,465 (1,12), 3,480 (0,58), 3,521 (0,58), 3,536 (1,14), 3,552 (0,74), 3,566 (2,39), 3,571 (0,71), 4,130 (1,07), 4,148 (1,22), 4,160 (1,19), 4,177 (1,37), 4,355 (0,79), 4,360 (0,99), 4,372 (0,79), 4,377 (0,84), 4,437 (1,50), 4,443 (1,42), 4,466 (1,30), 4,472 (1,09), 5,386 (6,40), 6,932 (2,21), 6,944 (2,03), 6,952 (2,29), 6,963 (2,26), 7,064 (1,78), 7,084 (1,85), 7,291 (0,97), 7,293 (0,99), 7,302 (3,33), 7,306 (3,35), 7,309 (1,32), 7,312 (1,12), 7,322 (3,40), 7,325 (2,59), 7,632 (0,41), 7,640 (5,03), 7,735 (2,29), 7,740 (2,59), 7,747 (2,46), 7,752 (3,25), 7,757 (1,32), 7,771 (1,90), 7,776 (1,93), 7,790 (0,99), 7,795 (0,97), 8,366 (0,69), 8,381 (1,47), 8,396 (0,69), 8,529 (1,24), 8,531 (1,40), 8,533 (1,45), 8,535 (1,27), 8,541 (1,30), 8,543 (1,42), 8,545 (1,37), 8,547 (1,17). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,97 min. m/z = 458 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
10	 *N*–(2–hidroxi–2–metilpropil)–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,082 (16,00), 2,450 (9,71), 2,518 (2,68), 2,522 (1,68), 2,673 (0,49), 2,886 (1,55), 2,897 (2,45), 2,903 (2,59), 2,915 (2,00), 3,182 (2,12), 3,197 (2,12), 4,626 (4,38), 5,385 (4,13), 7,057 (1,10), 7,077 (1,16), 7,289 (0,54), 7,292 (0,54), 7,301 (0,58), 7,305 (0,59), 7,308 (0,66), 7,311 (0,59), 7,320 (0,64), 7,323 (0,59), 7,580 (0,42), 7,595 (0,90), 7,610 (0,42), 7,636 (3,12), 7,750 (0,68), 7,755 (0,70), 7,769 (1,15), 7,774 (1,16), 7,788 (0,59), 7,794 (0,59), 8,528 (0,71), 8,531 (0,79), 8,532 (0,85), 8,535 (0,72), 8,540 (0,74), 8,543 (0,82), 8,545 (0,80), 8,547 (0,69). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,88 min. m/z = 381 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

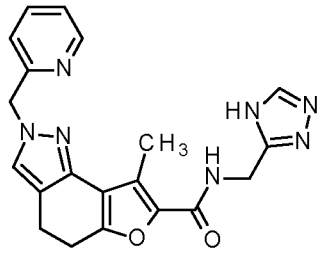
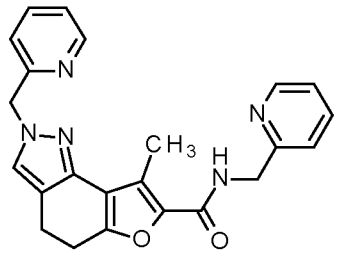
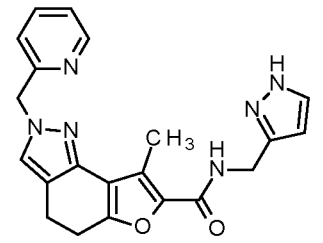
11	 8–metil–*N*–{[5–(morfolin–4–ilmetil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,331 (1,14), 2,382 (3,40), 2,394 (4,56), 2,404 (3,50), 2,456 (16,00), 2,518 (6,62), 2,522 (4,07), 2,878 (1,31), 2,896 (9,97), 2,903 (3,82), 3,542 (4,32), 3,554 (5,53), 3,565 (4,22), 3,608 (1,19), 3,637 (9,33), 4,402 (3,42), 4,417 (3,40), 5,385 (7,57), 6,312 (5,51), 7,060 (1,96), 7,079 (2,03), 7,290 (1,04), 7,305 (1,24), 7,308 (1,24), 7,321 (1,19), 7,640 (5,23), 7,750 (1,09), 7,755 (1,09), 7,770 (1,96), 7,774 (1,93), 7,789 (0,99), 7,794 (0,97), 8,530 (1,61), 8,532 (1,61), 8,542 (1,61), 8,688 (0,84), 8,703 (1,81), 8,719 (0,82). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 489 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
12	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–(2–{4–[5–(trifluorometil)piridin–2–il]piperazin–1–il}etil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,447 (16,00), 2,472 (1,82), 2,515 (4,31), 2,518 (2,77), 2,522 (1,96), 2,881 (2,55), 2,890 (5,99), 2,898 (3,08), 3,349 (1,72), 3,362 (1,62), 3,376 (0,64), 3,606 (2,73), 3,616 (3,37), 3,625 (2,41), 5,381 (6,48), 6,945 (1,65), 6,963 (1,67), 7,061 (1,74), 7,077 (1,79), 7,291 (0,85), 7,294 (0,84), 7,301 (0,85), 7,303 (0,92), 7,306 (0,97), 7,309 (0,88), 7,317 (0,92), 7,318 (0,92), 7,632 (4,90), 7,753 (1,04), 7,757 (1,12), 7,769 (3,00), 7,772 (2,62), 7,784 (1,23), 7,788 (2,07), 7,792 (1,15), 7,992 (0,70), 8,004 (1,51), 8,015 (0,73), 8,396 (1,76), 8,401 (1,69), 8,528 (1,12), 8,530 (1,25), 8,532 (1,22), 8,533 (1,08), 8,538 (1,13), 8,540 (1,29), 8,541 (1,23), 8,543 (1,09). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,25 min. m/z = 564 $[M–H]^–$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

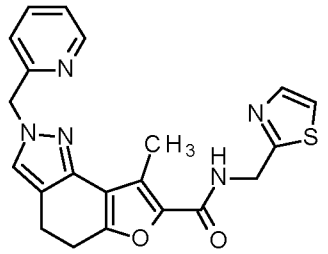
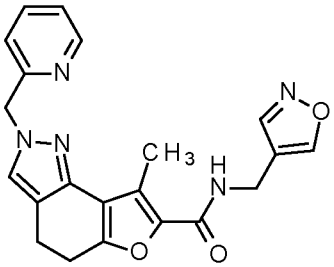
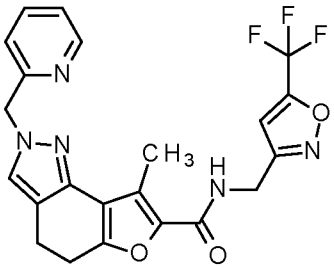
13	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–(2–{4–[3–(trifluorometil)fenil]piperazin–1–il}etil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,448 (13,47), 2,518 (3,20), 2,522 (2,00), 2,554 (2,05), 2,567 (2,79), 2,579 (2,20), 2,673 (0,51), 2,880 (2,35), 2,888 (6,73), 2,896 (2,65), 3,208 (2,20), 3,221 (2,75), 3,232 (2,08), 3,337 (16,00), 3,350 (1,81), 3,367 (1,38), 3,383 (0,56), 5,380 (5,11), 7,045 (1,03), 7,057 (1,66), 7,060 (1,47), 7,064 (1,22), 7,077 (1,58), 7,153 (1,52), 7,207 (0,73), 7,228 (0,86), 7,233 (0,78), 7,287 (0,75), 7,290 (0,77), 7,299 (0,78), 7,302 (0,81), 7,306 (0,86), 7,309 (0,83), 7,318 (0,84), 7,321 (0,81), 7,388 (0,80), 7,408 (1,25), 7,427 (0,57), 7,631 (4,34), 7,748 (0,91), 7,753 (0,93), 7,768 (1,55), 7,772 (1,60), 7,787 (0,84), 7,791 (0,81), 7,982 (0,56), 7,997 (1,23), 8,011 (0,56), 8,526 (0,93), 8,528 (1,12), 8,531 (1,10), 8,532 (1,03), 8,538 (0,98), 8,540 (1,15), 8,543 (1,07), 8,545 (0,95). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,32 min. m/z = 563 $[M–H]^-$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
14	 *N*–{[5–(3–metoxifenil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,472 (11,91), 2,518 (1,41), 2,522 (0,90), 2,893 (2,01), 2,902 (5,58), 2,910 (2,31), 3,811 (0,44), 3,821 (16,00), 3,831 (0,50), 4,475 (2,18), 4,490 (2,16), 5,387 (4,59), 6,965 (5,30), 7,037 (0,68), 7,044 (0,85), 7,051 (1,09), 7,060 (1,88), 7,063 (1,60), 7,067 (1,43), 7,083 (1,44), 7,289 (0,65), 7,293 (0,65), 7,301 (0,68), 7,305 (0,72), 7,308 (0,77), 7,311 (0,71), 7,320 (0,76), 7,323 (0,70), 7,384 (1,22), 7,388 (1,42), 7,392 (1,64), 7,401 (0,45), 7,419 (1,88), 7,425 (1,56), 7,429 (1,43), 7,434 (3,05), 7,436 (2,97), 7,641 (3,66), 7,751 (0,83), 7,755 (0,82), 7,771 (1,34), 7,775 (1,40), 7,790 (0,72), 7,794 (0,73), 8,528 (0,84), 8,531 (0,99), 8,532 (0,96), 8,535 (0,90), 8,541 (0,86), 8,543 (1,01), 8,545 (0,92), 8,547 (0,84), 8,748 (0,55), 8,763 (1,25), 8,778 (0,53). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,18 min. m/z = 496 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

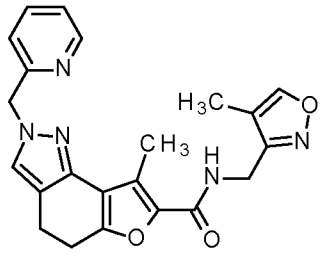
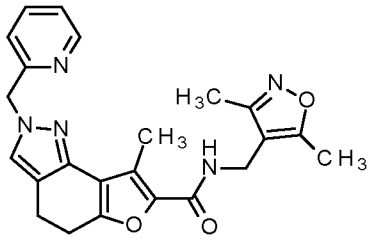
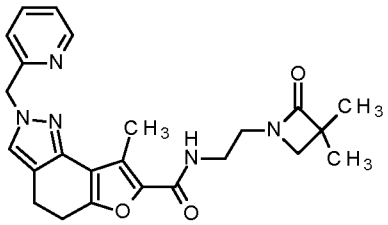
15	 8–metil–*N*–[(4–metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,374 (16,00), 2,445 (11,53), 2,515 (0,91), 2,518 (0,86), 2,522 (0,67), 2,890 (1,80), 2,900 (4,08), 2,907 (2,19), 4,555 (2,92), 4,566 (2,87), 5,385 (4,72), 7,058 (1,19), 7,074 (1,25), 7,291 (0,58), 7,294 (0,59), 7,301 (0,62), 7,303 (0,66), 7,306 (0,68), 7,309 (0,62), 7,317 (0,65), 7,318 (0,65), 7,640 (3,29), 7,753 (0,73), 7,757 (0,71), 7,768 (1,22), 7,772 (1,25), 7,784 (0,64), 7,787 (0,63), 8,528 (0,72), 8,530 (0,84), 8,532 (0,89), 8,534 (0,79), 8,538 (0,78), 8,540 (0,86), 8,541 (0,83), 8,543 (0,74), 8,796 (0,53), 8,807 (1,14), 8,819 (0,52). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,99 min. m/z = 403 $[M–H]^-$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
16	 *N*–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–4–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,949 (0,72), 0,958 (2,17), 0,963 (2,29), 0,968 (1,99), 0,970 (1,73), 0,973 (2,29), 0,980 (1,12), 1,038 (1,03), 1,045 (2,23), 1,050 (1,75), 1,055 (1,31), 1,060 (1,16), 1,062 (2,38), 1,067 (1,74), 1,077 (0,70), 1,298 (0,40), 2,285 (0,73), 2,291 (0,75), 2,295 (0,43), 2,301 (1,34), 2,308 (0,46), 2,312 (0,70), 2,318 (0,73), 2,365 (0,46), 2,450 (16,00), 2,515 (1,92), 2,518 (1,79), 2,522 (1,37), 2,639 (0,45), 2,881 (2,91), 2,887 (8,47), 2,893 (3,17), 4,237 (3,59), 4,249 (3,53), 5,381 (6,74), 7,059 (1,73), 7,075 (1,81), 7,291 (0,82), 7,293 (0,89), 7,301 (0,88), 7,303 (0,97), 7,306 (0,99), 7,308 (0,92), 7,316 (0,97), 7,318 (1,00), 7,632 (4,92), 7,752 (1,01), 7,756 (1,08), 7,768 (1,72), 7,771 (1,67), 7,783 (0,96), 7,787 (0,94), 8,345 (5,80), 8,528 (1,11), 8,529 (1,31), 8,531 (1,31), 8,533 (1,15), 8,537 (1,06), 8,539 (1,29), 8,541 (1,29), 8,543 (1,13), 8,582 (0,75), 8,594 (1,59), 8,605 (0,73). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,04 min. m/z = 430 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

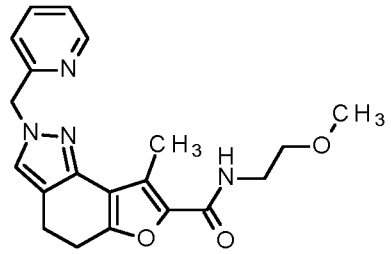
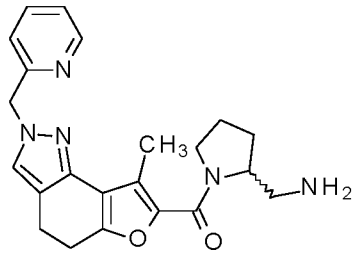
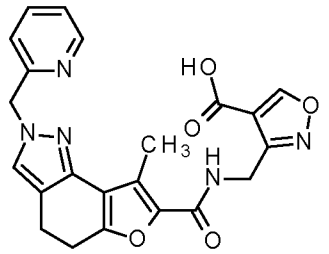
17	 *N*–{[5–(2–clorofenil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,464 (16,00), 2,515 (1,40), 2,518 (1,27), 2,522 (1,00), 2,878 (0,48), 2,893 (2,70), 2,902 (4,45), 2,906 (4,56), 2,915 (3,27), 2,929 (0,51), 4,516 (3,53), 4,529 (3,46), 5,387 (7,06), 7,018 (7,13), 7,061 (1,86), 7,077 (1,90), 7,293 (0,90), 7,303 (1,02), 7,306 (1,05), 7,316 (1,00), 7,506 (0,58), 7,516 (1,66), 7,520 (2,00), 7,523 (1,87), 7,529 (3,81), 7,535 (2,05), 7,538 (1,95), 7,542 (1,93), 7,552 (0,73), 7,557 (0,41), 7,640 (5,03), 7,656 (2,05), 7,660 (1,28), 7,663 (1,03), 7,670 (1,30), 7,675 (1,50), 7,753 (1,02), 7,756 (1,03), 7,768 (1,84), 7,772 (1,82), 7,784 (0,90), 7,787 (0,94), 7,891 (1,87), 7,896 (1,40), 7,903 (1,06), 7,906 (1,10), 7,910 (1,67), 8,531 (1,34), 8,532 (1,32), 8,540 (1,37), 8,542 (1,32), 8,778 (0,83), 8,790 (1,83), 8,802 (0,81). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,23 min. m/z = 500 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
18	 *N*–[(5–isopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,208 (16,00), 1,225 (15,90), 2,457 (11,68), 2,518 (1,31), 2,522 (0,83), 2,889 (2,25), 2,895 (6,73), 2,902 (2,41), 3,024 (0,69), 3,039 (0,90), 3,057 (0,67), 4,375 (2,42), 4,391 (2,40), 5,385 (4,63), 6,124 (3,35), 6,126 (3,35), 7,060 (1,28), 7,079 (1,34), 7,289 (0,63), 7,292 (0,62), 7,301 (0,67), 7,304 (0,71), 7,308 (0,74), 7,310 (0,66), 7,320 (0,72), 7,323 (0,66), 7,639 (3,63), 7,750 (0,75), 7,755 (0,77), 7,769 (1,30), 7,774 (1,30), 7,788 (0,64), 7,794 (0,65), 8,528 (0,83), 8,530 (0,93), 8,532 (0,96), 8,534 (0,86), 8,540 (0,87), 8,542 (0,96), 8,545 (0,91), 8,546 (0,79), 8,661 (0,54), 8,676 (1,18), 8,691 (0,52). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,12 min. m/z = 432 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

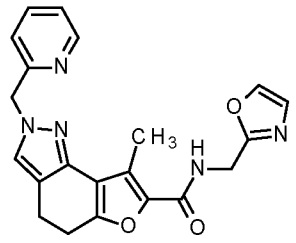
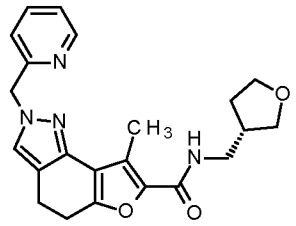
19–1	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,441 (16,00), 2,515 (1,61), 2,518 (1,41), 2,522 (1,10), 2,883 (2,78), 2,893 (6,07), 2,900 (3,25), 3,165 (0,70), 3,180 (0,91), 3,185 (1,35), 3,192 (1,49), 3,204 (2,14), 3,208 (1,55), 3,219 (0,76), 3,227 (1,69), 3,231 (1,47), 3,244 (0,92), 3,258 (0,69), 3,420 (0,44), 3,425 (0,54), 3,442 (1,09), 3,447 (1,17), 3,464 (0,93), 3,469 (0,86), 3,515 (0,76), 3,520 (0,86), 3,538 (1,12), 3,543 (1,15), 3,560 (0,53), 3,565 (0,71), 3,609 (1,55), 3,614 (1,00), 3,621 (0,69), 3,628 (1,52), 3,633 (1,26), 3,685 (1,18), 3,689 (1,04), 3,713 (2,03), 3,737 (0,88), 5,383 (7,04), 7,062 (1,77), 7,078 (1,83), 7,293 (0,85), 7,294 (0,88), 7,302 (0,93), 7,304 (0,98), 7,307 (1,00), 7,317 (0,98), 7,319 (0,96), 7,633 (4,83), 7,754 (1,02), 7,758 (1,06), 7,770 (1,72), 7,773 (1,75), 7,785 (0,96), 7,789 (0,93), 8,047 (0,73), 8,059 (1,58), 8,071 (0,73), 8,529 (1,09), 8,531 (1,26), 8,533 (1,29), 8,535 (1,17), 8,539 (1,16), 8,541 (1,33), 8,543 (1,27). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,89 min. m/z = 407 $[M–H]^–$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
19–2	 N–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,441 (16,00), 2,515 (1,58), 2,518 (1,60), 2,522 (1,25), 2,882 (2,57), 2,890 (5,32), 2,892 (5,62), 2,900 (3,23), 3,164 (0,71), 3,176 (0,53), 3,180 (0,86), 3,185 (1,32), 3,192 (1,48), 3,204 (2,11), 3,207 (1,50), 3,219 (0,74), 3,227 (1,65), 3,231 (1,42), 3,243 (0,89), 3,258 (0,66), 3,419 (0,48), 3,424 (0,59), 3,441 (1,07), 3,446 (1,17), 3,463 (0,94), 3,468 (0,86), 3,515 (0,76), 3,519 (0,84), 3,538 (1,12), 3,543 (1,12), 3,559 (0,53), 3,565 (0,71), 3,608 (1,42), 3,613 (0,94), 3,621 (0,61), 3,627 (1,40), 3,632 (1,20), 3,684 (1,14), 3,689 (0,99), 3,712 (1,88), 3,736 (0,81), 5,381 (6,77), 7,062 (1,73), 7,078 (1,81), 7,292 (0,89), 7,294 (0,84), 7,301 (0,86), 7,304 (0,94), 7,307 (0,99), 7,309 (0,89), 7,317 (0,94), 7,319 (0,92), 7,632 (4,93), 7,754 (1,02), 7,757 (1,07), 7,769 (1,91), 7,773 (1,86), 7,784 (0,97), 7,788 (1,02), 8,048 (0,71), 8,060 (1,53), 8,072 (0,69), 8,528 (1,12), 8,530 (1,25), 8,532 (1,25), 8,534 (1,09), 8,538 (1,07), 8,540 (1,22), 8,541 (1,22), 8,543 (1,09). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,89 min. m/z = 407 $[M–H]^–$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

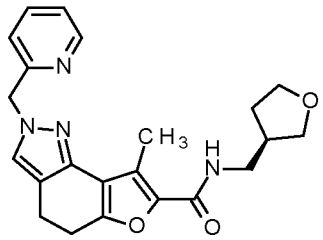
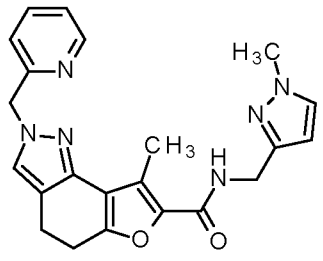
20	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–(4*H*–1,2,4–triazol–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,450 (16,00), 2,518 (2,53), 2,522 (1,57), 2,891 (3,50), 2,898 (10,01), 2,905 (3,63), 4,459 (2,72), 4,474 (2,75), 5,386 (7,11), 7,067 (1,93), 7,087 (2,01), 7,289 (0,98), 7,293 (0,96), 7,302 (1,02), 7,305 (1,11), 7,308 (1,18), 7,311 (1,08), 7,320 (1,14), 7,323 (1,05), 7,640 (5,45), 7,752 (1,18), 7,756 (1,21), 7,771 (2,01), 7,775 (2,02), 7,790 (1,01), 7,795 (1,04), 8,529 (1,60), 8,531 (1,80), 8,533 (1,78), 8,535 (1,62), 8,541 (1,53), 8,543 (1,69), 8,545 (1,58), 8,547 (1,40). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,63 min. m/z = 390 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
21	 8–metil–*N*,2–bis(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,458 (16,00), 2,515 (1,95), 2,518 (1,81), 2,522 (1,41), 2,758 (0,44), 2,884 (0,57), 2,900 (2,50), 2,908 (3,86), 2,914 (4,07), 2,924 (3,19), 2,938 (0,58), 4,491 (3,16), 4,503 (3,16), 5,390 (6,89), 7,066 (1,74), 7,082 (1,83), 7,243 (0,90), 7,253 (0,98), 7,256 (0,98), 7,267 (0,98), 7,291 (1,70), 7,306 (2,70), 7,320 (1,04), 7,644 (4,62), 7,733 (0,95), 7,736 (1,01), 7,748 (1,70), 7,752 (1,69), 7,757 (1,08), 7,761 (1,23), 7,764 (1,06), 7,767 (1,00), 7,773 (1,81), 7,777 (1,76), 7,788 (0,95), 7,792 (1,01), 8,494 (1,20), 8,496 (1,26), 8,502 (1,08), 8,504 (1,22), 8,506 (1,22), 8,507 (1,09), 8,533 (1,09), 8,535 (1,23), 8,536 (1,26), 8,538 (1,18), 8,542 (1,18), 8,544 (1,32), 8,546 (1,26), 8,658 (0,74), 8,670 (1,62), 8,682 (0,76). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,94 min. m/z = 400 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
22	 8–metil–*N*–(1*H*–pirazol–3–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,974 (0,47), 1,978 (0,49), 2,365 (0,75), 2,453 (16,00), 2,465 (0,41), 2,515 (3,21), 2,518 (3,07), 2,522 (2,40), 2,639 (0,80), 2,885 (10,57), 2,890 (3,39), 4,378 (1,71), 4,390 (1,70), 5,383 (7,00), 6,134 (1,42), 7,060 (1,78), 7,076 (1,86), 7,293 (1,04), 7,294 (1,04), 7,302 (1,13), 7,304 (1,17), 7,307 (1,19), 7,317 (1,26), 7,319 (1,21), 7,625 (0,57), 7,632 (5,04), 7,641 (0,57), 7,703 (1,61), 7,754 (1,11), 7,757 (1,09), 7,769 (1,94), 7,773 (1,91), 7,784 (1,01), 7,788 (1,01), 7,816 (0,42), 7,820 (0,49), 8,529 (1,17), 8,531 (1,29), 8,533 (1,34), 8,535 (1,27), 8,539 (1,29), 8,541 (1,40), 8,543 (1,29), 8,544 (1,13). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,84 min. m/z = 389 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

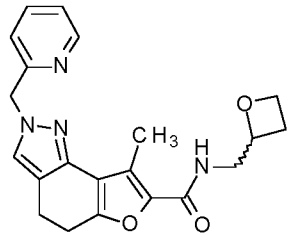
23	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–(1,3–tiazol–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,074 (0,83), 2,465 (16,00), 2,515 (1,82), 2,518 (1,76), 2,522 (1,39), 2,765 (1,16), 2,884 (0,52), 2,900 (2,46), 2,909 (3,84), 2,914 (4,05), 2,923 (3,08), 2,937 (0,51), 4,655 (3,65), 4,667 (3,70), 5,391 (6,59), 7,064 (1,67), 7,080 (1,73), 7,294 (0,83), 7,296 (0,83), 7,304 (0,87), 7,306 (0,88), 7,310 (0,92), 7,311 (0,88), 7,319 (0,93), 7,321 (0,90), 7,600 (4,43), 7,607 (4,79), 7,646 (4,62), 7,713 (4,46), 7,719 (3,52), 7,756 (1,06), 7,760 (1,07), 7,772 (1,69), 7,775 (1,76), 7,787 (0,95), 7,791 (0,93), 8,532 (1,04), 8,534 (1,17), 8,535 (1,21), 8,537 (1,12), 8,541 (1,17), 8,543 (1,27), 8,545 (1,17), 8,546 (1,02), 8,652 (0,42), 8,984 (0,74), 8,996 (1,58), 9,008 (0,74). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 406 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
24	 8–metil–*N*–(1,2–oxazol–4–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,322 (0,59), 2,326 (0,79), 2,331 (0,59), 2,452 (16,00), 2,522 (2,85), 2,664 (0,62), 2,669 (0,81), 2,673 (0,61), 2,753 (0,59), 2,887 (11,30), 4,252 (3,34), 4,267 (3,35), 5,382 (7,01), 7,057 (1,86), 7,077 (1,96), 7,291 (0,97), 7,303 (1,12), 7,306 (1,17), 7,318 (1,21), 7,633 (5,03), 7,749 (1,06), 7,753 (1,08), 7,768 (1,84), 7,772 (1,84), 7,787 (1,00), 7,792 (0,98), 8,532 (7,66), 8,538 (1,63), 8,540 (1,71), 8,542 (1,60), 8,581 (0,86), 8,596 (1,68), 8,611 (0,78), 8,819 (4,55). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 388 $[M–H]^–$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
25	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–{[5–(trifluorometil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,062 (0,66), 2,365 (0,84), 2,426 (0,41), 2,457 (16,00), 2,515 (4,08), 2,518 (3,56), 2,522 (2,75), 2,758 (0,72), 2,893 (2,68), 2,903 (5,78), 2,911 (3,21), 4,526 (3,63), 4,538 (3,59), 5,387 (6,81), 7,065 (1,74), 7,081 (1,81), 7,294 (0,97), 7,306 (1,01), 7,309 (1,10), 7,318 (1,13), 7,335 (3,02), 7,337 (3,11), 7,643 (4,63), 7,755 (1,08), 7,759 (1,08), 7,771 (1,71), 7,774 (1,78), 7,786 (0,95), 7,790 (1,08), 8,530 (1,24), 8,532 (1,36), 8,534 (1,35), 8,541 (1,38), 8,782 (0,77), 8,794 (1,67), 8,806 (0,79). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,14 min. m/z = 458 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

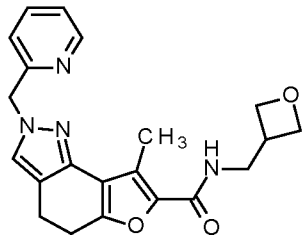
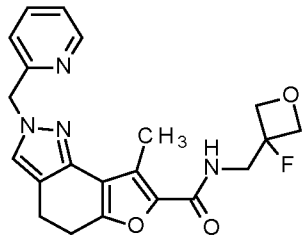
26	 8–metil–*N*–[(4–metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,967 (12,48), 1,969 (12,22), 1,996 (0,59), 1,998 (0,61), 2,448 (16,00), 2,514 (2,01), 2,518 (1,68), 2,522 (1,28), 2,748 (0,77), 2,886 (3,31), 2,891 (10,01), 2,897 (3,54), 4,439 (3,90), 4,450 (3,84), 5,385 (7,25), 7,057 (1,82), 7,073 (1,89), 7,293 (0,94), 7,303 (1,04), 7,306 (1,18), 7,316 (1,06), 7,636 (4,99), 7,752 (1,02), 7,756 (1,06), 7,768 (1,79), 7,771 (1,79), 7,783 (0,97), 7,787 (0,98), 8,532 (1,36), 8,534 (1,25), 8,540 (1,44), 8,574 (2,79), 8,575 (2,85), 8,582 (0,97), 8,594 (1,92), 8,606 (0,88). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,97 min. m/z = 402 $[M–H]^-$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
27	 *N*–[(3,5–dimetil–1,2–oxazol–4–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,205 (16,00), 2,237 (0,58), 2,384 (14,62), 2,416 (0,56), 2,441 (13,71), 2,515 (4,38), 2,518 (3,66), 2,522 (2,80), 2,741 (0,53), 2,877 (2,84), 2,883 (8,14), 2,889 (2,96), 4,117 (3,08), 4,128 (3,08), 5,378 (6,02), 7,054 (1,52), 7,070 (1,59), 7,292 (0,88), 7,302 (0,88), 7,305 (0,91), 7,315 (0,86), 7,629 (4,22), 7,751 (0,86), 7,755 (0,89), 7,767 (1,45), 7,770 (1,51), 7,782 (0,77), 7,786 (0,75), 8,519 (0,75), 8,530 (2,57), 8,540 (1,61). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,98 min. m/z = 418 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
28	 *N*–[2–(3,3–dimetil–2–oxoazetidin–1–il)etil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,123 (16,00), 2,306 (4,58), 2,326 (0,71), 2,438 (8,28), 2,669 (0,66), 2,879 (5,03), 2,892 (7,28), 3,022 (0,62), 3,091 (4,89), 3,216 (0,80), 3,230 (1,67), 3,244 (1,28), 3,304 (1,09), 5,383 (6,29), 7,029 (0,55), 7,043 (1,25), 7,062 (1,24), 7,289 (0,89), 7,301 (1,13), 7,305 (1,16), 7,318 (1,07), 7,634 (3,44), 7,746 (0,80), 7,750 (0,84), 7,765 (1,54), 7,769 (1,53), 7,784 (0,83), 7,789 (0,84), 8,167 (0,46), 8,182 (0,94), 8,196 (0,47), 8,530 (1,48), 8,541 (1,55). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,91 min. m/z = 434 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)

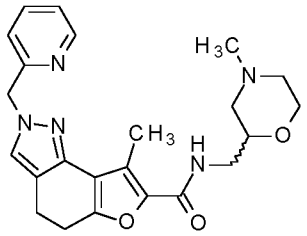
29	 *N*–(2–metoxietil)–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 2,86–2,91 (m, 4H), 3,23–3,25 (m, 5H), 3,40–3,43 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,54 (ddd, 1H). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,91 min. m/z = 367 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
30	 [(2R/S)–2–(aminometil)pirrolidin–1–il][8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–il]metanona	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,76–1,89 (m, 4H), 2,40–2,44 (m, 3H), 2,88 (br. s., 4H), 3,19–3,22 (m, 1H), 3,66–3,91 (m, 3H), 4,09–4,29 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 8,54 (ddd, 1H). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 392 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con T3P)
31	 Ácido 3–[({[8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–il]carbonil}amino)metil]–1,2–oxazol–4–carboxílico	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,144 (1,60), 1,162 (3,51), 1,180 (1,68), 2,327 (0,53), 2,403 (0,40), 2,444 (16,00), 2,523 (1,73), 2,665 (0,42), 2,669 (0,58), 2,673 (0,42), 2,747 (0,51), 2,888 (11,60), 3,005 (0,40), 3,024 (1,07), 3,041 (1,07), 3,060 (0,42), 3,341 (1,54), 4,614 (3,13), 4,628 (3,14), 5,384 (6,88), 7,056 (1,96), 7,075 (2,04), 7,287 (1,09), 7,299 (1,22), 7,304 (1,32), 7,316 (1,24), 7,633 (5,21), 7,748 (1,10), 7,752 (1,14), 7,767 (1,98), 7,771 (1,96), 7,786 (1,00), 7,791 (1,08), 8,529 (1,51), 8,531 (1,56), 8,538 (1,36), 8,541 (1,55), 8,543 (1,48), 9,072 (0,45), 9,166 (1,58). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,57 min. m/z = 434 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

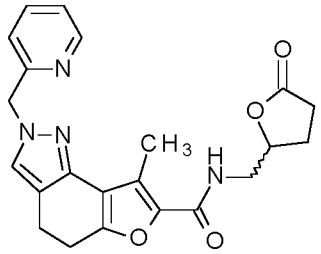
32	 8–metil–*N*–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,899 (0,66), 0,915 (1,37), 0,932 (1,14), 1,198 (0,94), 1,471 (1,01), 1,974 (0,68), 1,978 (0,68), 2,412 (0,41), 2,435 (3,11), 2,447 (16,00), 2,518 (8,71), 2,523 (5,90), 2,708 (0,41), 2,748 (1,01), 2,816 (1,09), 2,831 (0,56), 2,838 (0,66), 2,879 (3,54), 2,886 (2,46), 2,894 (3,70), 2,902 (8,89), 2,911 (3,92), 2,928 (0,89), 2,940 (0,63), 4,479 (3,87), 4,494 (3,90), 5,387 (7,27), 5,403 (0,66), 7,055 (0,46), 7,067 (1,92), 7,086 (1,97), 7,139 (4,78), 7,141 (4,78), 7,290 (1,27), 7,305 (1,44), 7,308 (1,52), 7,321 (1,47), 7,631 (1,14), 7,642 (5,14), 7,752 (1,29), 7,756 (1,29), 7,771 (2,15), 7,776 (2,18), 7,785 (0,46), 7,790 (1,22), 7,795 (1,27), 8,030 (4,89), 8,032 (4,78), 8,531 (1,95), 8,533 (2,03), 8,543 (1,95), 8,545 (1,90), 8,719 (0,81), 8,734 (1,70), 8,748 (0,81). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,87 min. m/z = 390 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
33–1	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (0,48), 1,566 (0,73), 1,585 (0,77), 1,600 (0,55), 1,871 (0,65), 1,886 (0,71), 1,891 (0,51), 1,896 (0,44), 1,902 (0,61), 1,916 (0,55), 2,442 (16,00), 2,456 (0,95), 2,476 (0,85), 2,518 (2,00), 2,523 (1,35), 2,883 (2,87), 2,892 (7,47), 2,902 (3,29), 3,154 (1,09), 3,162 (1,05), 3,172 (1,52), 3,176 (1,54), 3,188 (1,05), 3,195 (1,07), 3,429 (1,19), 3,442 (1,23), 3,450 (1,47), 3,464 (1,39), 3,564 (0,63), 3,583 (1,37), 3,601 (1,47), 3,620 (0,89), 3,628 (1,52), 3,645 (1,70), 3,649 (1,56), 3,667 (1,19), 3,691 (0,77), 3,705 (0,91), 3,711 (1,29), 3,725 (1,25), 3,731 (0,69), 3,745 (0,53), 5,381 (6,55), 7,060 (1,76), 7,079 (1,84), 7,289 (0,91), 7,291 (0,93), 7,301 (0,95), 7,303 (1,01), 7,308 (1,15), 7,310 (1,01), 7,320 (1,05), 7,322 (0,99), 7,630 (4,93), 7,750 (1,11), 7,754 (1,13), 7,769 (1,80), 7,773 (1,80), 7,788 (0,93), 7,793 (0,95), 8,237 (0,69), 8,252 (1,45), 8,266 (0,69), 8,527 (1,21), 8,529 (1,37), 8,531 (1,47), 8,534 (1,25), 8,539 (1,29), 8,541 (1,37), 8,543 (1,35), 8,546 (1,13). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 393 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

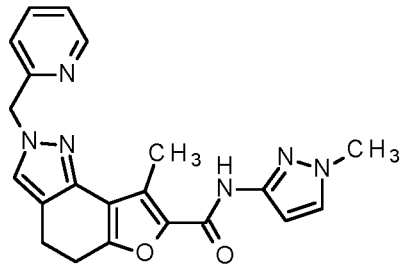
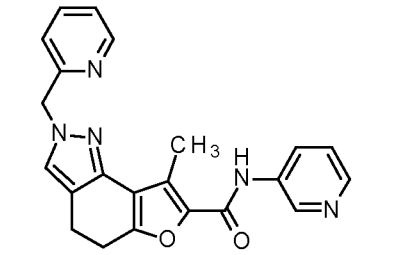
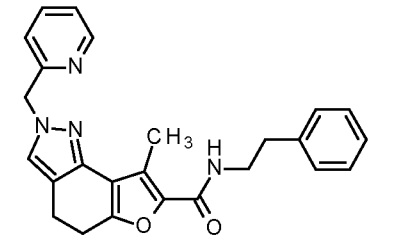
33–2	 8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (0,46), 1,566 (0,72), 1,586 (0,75), 1,600 (0,55), 1,866 (0,39), 1,871 (0,65), 1,886 (0,75), 1,892 (0,55), 1,897 (0,49), 1,902 (0,65), 1,906 (0,65), 1,917 (0,59), 1,922 (0,49), 1,937 (0,39), 2,442 (16,00), 2,456 (0,98), 2,518 (3,06), 2,523 (2,12), 2,743 (3,10), 2,884 (2,80), 2,893 (6,88), 2,902 (3,10), 3,154 (1,04), 3,162 (1,01), 3,172 (1,47), 3,176 (1,47), 3,188 (1,01), 3,195 (1,08), 3,429 (1,17), 3,442 (1,21), 3,450 (1,47), 3,464 (1,37), 3,564 (0,65), 3,583 (1,40), 3,601 (1,66), 3,604 (1,37), 3,621 (1,11), 3,628 (1,53), 3,645 (1,69), 3,649 (1,56), 3,661 (0,42), 3,667 (1,24), 3,691 (0,81), 3,706 (0,95), 3,711 (1,30), 3,725 (1,27), 3,731 (0,78), 3,745 (0,59), 5,382 (6,29), 5,805 (1,08), 7,060 (1,66), 7,079 (1,76), 7,289 (0,88), 7,292 (0,88), 7,301 (0,95), 7,304 (1,01), 7,308 (1,66), 7,311 (0,98), 7,320 (1,14), 7,323 (0,98), 7,331 (0,85), 7,631 (4,92), 7,750 (1,11), 7,755 (1,21), 7,758 (0,81), 7,769 (1,86), 7,774 (1,89), 7,781 (0,75), 7,788 (1,01), 7,794 (1,04), 8,237 (0,65), 8,252 (1,37), 8,266 (0,65), 8,527 (1,14), 8,529 (1,30), 8,532 (1,37), 8,534 (1,34), 8,539 (1,34), 8,541 (1,47), 8,544 (1,34), 8,546 (1,24), 8,633 (1,21). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 393 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
34	 8–metil–*N*–[(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,447 (12,27), 2,518 (1,68), 2,523 (1,22), 2,748 (0,45), 2,883 (9,36), 3,760 (0,50), 3,769 (16,00), 3,781 (0,70), 4,310 (2,50), 4,326 (2,48), 5,382 (4,90), 6,096 (2,69), 6,102 (2,70), 7,057 (1,34), 7,076 (1,40), 7,288 (0,71), 7,291 (0,70), 7,300 (0,72), 7,303 (0,76), 7,307 (0,82), 7,309 (0,75), 7,319 (0,85), 7,321 (0,75), 7,552 (2,31), 7,558 (2,26), 7,632 (4,03), 7,749 (0,86), 7,754 (0,92), 7,768 (1,46), 7,773 (1,51), 7,787 (0,82), 7,792 (0,80), 8,368 (0,54), 8,383 (1,17), 8,398 (0,52), 8,527 (0,90), 8,529 (1,03), 8,532 (1,08), 8,534 (1,00), 8,539 (0,98), 8,541 (1,06), 8,544 (1,01), 8,546 (0,89). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,89 min. m/z = 403 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

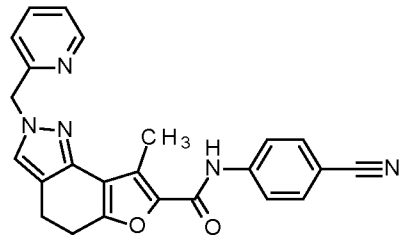
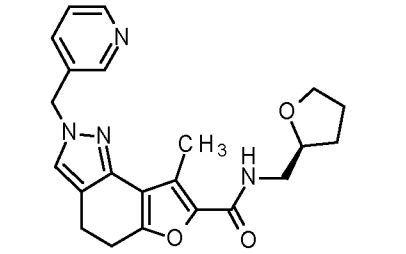
35	 8–metil–*N*–[(2R/S)–oxetan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,370 (0,41), 2,393 (0,48), 2,398 (0,60), 2,402 (0,43), 2,415 (0,49), 2,419 (0,54), 2,445 (16,00), 2,518 (1,30), 2,523 (0,87), 2,569 (0,41), 2,574 (0,53), 2,588 (0,53), 2,594 (0,57), 2,602 (0,45), 2,609 (0,44), 2,616 (0,42), 2,798 (0,58), 2,884 (2,59), 2,891 (8,02), 2,900 (3,13), 2,968 (0,46), 3,097 (0,49), 3,213 (0,53), 3,391 (0,65), 3,405 (0,44), 3,410 (0,78), 3,425 (1,36), 3,439 (0,69), 3,455 (0,72), 3,470 (1,30), 3,485 (0,83), 3,488 (0,48), 3,504 (0,57), 4,383 (0,57), 4,397 (1,22), 4,406 (0,68), 4,413 (0,98), 4,420 (1,20), 4,435 (0,71), 4,462 (0,73), 4,477 (0,64), 4,480 (0,92), 4,483 (1,00), 4,494 (0,70), 4,497 (0,75), 4,501 (0,83), 4,516 (0,54), 4,754 (0,75), 4,770 (0,91), 4,773 (0,94), 4,789 (0,74), 5,383 (6,29), 7,059 (1,69), 7,079 (1,76), 7,289 (0,83), 7,291 (0,86), 7,300 (0,90), 7,303 (0,94), 7,307 (0,97), 7,310 (0,99), 7,319 (0,99), 7,322 (0,94), 7,634 (4,84), 7,749 (1,08), 7,754 (1,10), 7,768 (1,74), 7,773 (1,77), 7,788 (0,96), 7,792 (0,96), 8,109 (0,64), 8,124 (1,32), 8,138 (0,63), 8,527 (1,13), 8,529 (1,22), 8,532 (1,32), 8,534 (1,11), 8,539 (1,19), 8,542 (1,26), 8,544 (1,26), 8,546 (1,05). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,86 min. m/z = 379 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
35–1	Enantiómero 1 del Ej. 35	R_t = 3,47 min	procedimiento analít.: Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC–Modul; Columna: Chiralpak IA 5 µm, 100x4,6 mm; Eluyente A: CO_2; Eluyente B: metanol + 0,2% en volumen amoníaco acuoso (32%); Isocrático: 20% B; Flujo: 4 ml/min; Temperatura: 37,5 °C; BPR: 100 bar; UV: 254 nm.
35–2	Enantiómero 2 del Ej. 35	R_t = 6,20 min	

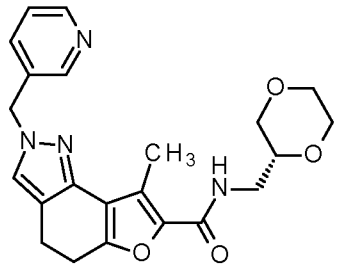
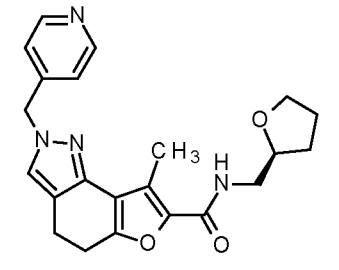
36	 8–metil–*N*–(oxetan–3–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,442 (16,00), 2,518 (1,34), 2,522 (0,93), 2,742 (0,40), 2,881 (2,67), 2,890 (7,18), 2,899 (3,07), 3,102 (0,52), 3,121 (0,79), 3,138 (0,55), 3,446 (1,76), 3,462 (2,41), 3,478 (1,57), 4,308 (2,55), 4,323 (5,35), 4,338 (2,71), 4,583 (3,23), 4,599 (3,29), 4,603 (3,45), 4,617 (2,77), 5,381 (6,29), 7,061 (1,66), 7,081 (1,73), 7,288 (0,86), 7,291 (0,86), 7,300 (0,91), 7,303 (0,98), 7,307 (1,02), 7,310 (0,93), 7,319 (0,99), 7,322 (0,91), 7,631 (4,74), 7,750 (1,06), 7,754 (1,11), 7,769 (1,85), 7,773 (1,84), 7,788 (0,95), 7,792 (0,91), 8,297 (0,65), 8,312 (1,36), 8,327 (0,62), 8,526 (1,11), 8,529 (1,29), 8,531 (1,31), 8,533 (1,21), 8,538 (1,12), 8,541 (1,31), 8,543 (1,21), 8,545 (1,12), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,83 min. m/z = 379 $[M+H]^+$,	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
37	 *N*–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,456 (16,00), 2,518 (0,84), 2,522 (0,58), 2,889 (2,47), 2,900 (4,13), 2,906 (4,33), 2,917 (3,09), 2,934 (0,41), 3,675 (1,43), 3,691 (1,43), 3,723 (1,42), 3,738 (1,44), 4,559 (1,15), 4,580 (1,94), 4,611 (1,23), 4,632 (2,00), 4,638 (2,20), 4,660 (1,24), 4,690 (2,03), 4,712 (1,25), 5,385 (6,41), 7,065 (1,74), 7,085 (1,83), 7,289 (0,85), 7,292 (0,88), 7,301 (0,89), 7,304 (0,96), 7,308 (0,98), 7,311 (0,92), 7,320 (0,96), 7,323 (0,95), 7,639 (4,68), 7,750 (1,01), 7,755 (1,02), 7,770 (1,76), 7,774 (1,79), 7,789 (0,92), 7,794 (0,91), 8,436 (0,67), 8,451 (1,45), 8,467 (0,66), 8,528 (1,11), 8,530 (1,27), 8,533 (1,31), 8,534 (1,17), 8,540 (1,15), 8,542 (1,27), 8,545 (1,23), 8,546 (1,08), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,89 min. m/z = 397 $[M+H]^+$,	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

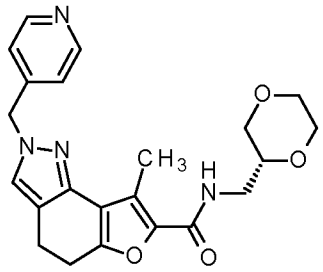
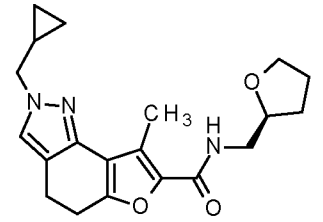
38	 8–metil–*N*–{[(2R/S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,656 (0,85), 1,682 (1,17), 1,710 (0,90), 1,917 (0,50), 1,937 (0,92), 1,945 (0,92), 1,965 (0,54), 1,973 (0,49), 2,152 (12,47), 2,440 (16,00), 2,518 (1,08), 2,522 (0,76), 2,537 (0,91), 2,567 (0,81), 2,651 (0,99), 2,669 (0,45), 2,678 (1,00), 2,882 (2,89), 2,890 (8,01), 2,898 (3,11), 3,181 (0,51), 3,200 (0,79), 3,215 (1,34), 3,230 (1,30), 3,245 (1,21), 3,261 (0,82), 3,279 (0,49), 3,427 (0,49), 3,433 (0,61), 3,455 (1,13), 3,461 (1,12), 3,483 (0,67), 3,489 (0,55), 3,536 (0,58), 3,542 (0,71), 3,551 (0,51), 3,561 (0,70), 3,566 (0,56), 3,747 (0,85), 3,751 (0,85), 3,755 (0,67), 3,771 (0,59), 3,775 (0,74), 3,778 (0,70), 5,382 (6,66), 7,058 (1,75), 7,078 (1,83), 7,288 (0,87), 7,291 (0,85), 7,300 (0,92), 7,303 (0,95), 7,307 (1,02), 7,319 (1,00), 7,633 (4,82), 7,749 (0,97), 7,754 (0,96), 7,769 (1,67), 7,773 (1,67), 7,788 (0,87), 7,792 (0,85), 8,018 (0,70), 8,032 (1,47), 8,047 (0,67), 8,527 (1,12), 8,529 (1,30), 8,531 (1,33), 8,534 (1,14), 8,539 (1,14), 8,541 (1,32), 8,543 (1,26), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,87 min. m/z = 422 $[M+H]^+$,	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
38–1	Enantiómero 1 del Ej. 38	R_t = 6,99 min	procedimiento analít.: Instrumento: Waters Alliance 2695; Columna: YMC Celulosa SC 3 µm, 100 x 4,6 mm; Eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina; Eluyente B: 2–propanol; Isocrático: 70% A + 30% B; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; UV: 254 nm.
38–2	Enantiómero 2 del Ej. 38	R_t = 8,91 min	

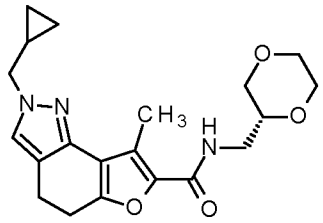
39	 8–metil–*N*–{[(2R/S)–5–oxotetrahidrofuran–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,154 (0,92), 1,172 (1,83), 1,190 (0,96), 1,904 (0,58), 1,922 (0,49), 1,932 (0,42), 1,936 (0,68), 1,954 (0,66), 1,959 (0,44), 1,987 (3,76), 2,189 (0,40), 2,194 (0,42), 2,204 (0,63), 2,209 (0,44), 2,212 (0,56), 2,226 (0,79), 2,240 (0,41), 2,439 (0,46), 2,451 (16,00), 2,468 (1,44), 2,483 (2,44), 2,518 (2,39), 2,523 (1,86), 2,751 (0,53), 2,889 (2,52), 2,900 (5,86), 2,910 (3,11), 3,319 (0,40), 3,406 (0,88), 3,420 (1,63), 3,431 (1,89), 3,447 (0,88), 4,017 (0,82), 4,034 (0,81), 4,628 (0,76), 4,644 (1,08), 4,658 (0,74), 5,385 (6,39), 7,060 (1,74), 7,080 (1,81), 7,289 (0,89), 7,291 (0,88), 7,301 (0,94), 7,303 (0,95), 7,308 (1,02), 7,310 (0,95), 7,320 (1,03), 7,322 (0,96), 7,637 (4,88), 7,750 (1,10), 7,754 (1,07), 7,770 (1,79), 7,774 (1,93), 7,789 (1,00), 7,793 (1,00), 8,300 (0,68), 8,315 (1,45), 8,330 (0,67), 8,528 (1,10), 8,530 (1,31), 8,532 (1,29), 8,534 (1,21), 8,540 (1,18), 8,542 (1,36), 8,544 (1,25), 8,546 (1,13). UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 0,84 min. m/z = 407 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
39–1	Enantiómero 1 del Ej. 39	R_t = 4,18 min	procedimiento analít.: Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC–Modul; Columna: Chiralpak IA 5 µm, 100x4,6 mm; Eluyente A: CO_2; Eluyente B: etanol + 0.2% en volumen aqueous ammonia (32%); Isocrático: 25% B; Flujo: 4 ml/min; Temperatura: 37,5 °C; BPR: 100 bar; UV: 254 nm.
39–2	Enantiómero 2 del Ej. 39	R_t = 6,46 min	

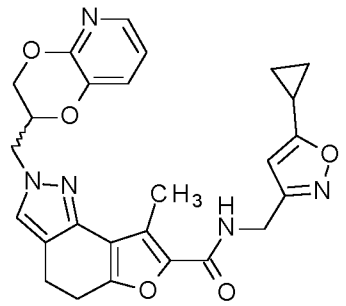
40	 8–metil–*N*–(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,485 (16,00), 2,521 (0,89), 2,525 (0,58), 2,882 (0,46), 2,900 (2,75), 2,911 (6,39), 2,921 (3,20), 3,763 (15,32), 5,395 (6,68), 6,498 (3,41), 6,504 (3,34), 7,067 (1,76), 7,087 (1,84), 7,294 (0,89), 7,296 (0,92), 7,306 (0,96), 7,308 (1,01), 7,313 (1,07), 7,325 (1,09), 7,578 (2,85), 7,584 (2,82), 7,652 (4,67), 7,756 (0,98), 7,760 (1,00), 7,775 (1,70), 7,779 (1,71), 7,795 (0,87), 7,799 (0,88), 8,536 (1,34), 8,538 (1,38), 8,540 (1,24), 8,548 (1,35), 8,550 (1,29), 10,137 (3,27). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 389 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
41	 8–metil–*N*–(piridin–3–il)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,528 (16,00), 2,826 (0,86), 2,908 (0,55), 2,913 (0,59), 2,924 (0,93), 2,931 (2,49), 2,948 (2,21), 2,984 (2,35), 3,001 (2,81), 3,009 (0,94), 3,019 (0,69), 3,025 (0,64), 5,408 (6,78), 7,087 (1,80), 7,107 (1,88), 7,299 (0,92), 7,302 (0,91), 7,312 (0,98), 7,315 (1,05), 7,318 (1,12), 7,321 (1,01), 7,330 (1,11), 7,333 (1,03), 7,342 (1,26), 7,354 (1,25), 7,364 (1,25), 7,375 (1,27), 7,673 (4,57), 7,763 (1,09), 7,767 (1,08), 7,783 (1,81), 7,787 (1,84), 7,802 (1,00), 7,806 (1,01), 8,163 (0,98), 8,167 (1,22), 8,169 (1,12), 8,173 (1,07), 8,184 (0,96), 8,188 (1,09), 8,190 (1,11), 8,194 (0,97), 8,272 (2,08), 8,276 (1,98), 8,284 (2,02), 8,287 (1,78), 8,538 (1,22), 8,541 (1,39), 8,543 (1,46), 8,545 (1,27), 8,550 (1,30), 8,553 (1,40), 8,555 (1,36), 8,557 (1,15), 8,935 (2,42), 8,940 (2,46), 10,251 (3,28). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,94 min. m/z = 386 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
42	 8–metil–*N*–(2–feniletil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,234 (0,52), 2,443 (16,00), 2,520 (7,38), 2,525 (4,77), 2,742 (0,49), 2,792 (1,63), 2,810 (2,30), 2,830 (1,74), 2,889 (12,79), 3,391 (1,16), 3,407 (1,77), 3,428 (1,72), 3,444 (0,88), 5,385 (7,12), 7,059 (1,89), 7,078 (1,95), 7,183 (0,68), 7,201 (1,84), 7,220 (3,33), 7,237 (4,15), 7,282 (3,30), 7,301 (3,57), 7,314 (1,49), 7,319 (1,48), 7,323 (1,63), 7,635 (5,29), 7,753 (1,04), 7,758 (1,13), 7,772 (1,84), 7,777 (1,82), 7,791 (0,93), 7,796 (0,88), 8,164 (0,79), 8,178 (1,64), 8,193 (0,77), 8,535 (1,48), 8,544 (1,45). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,17 min. m/z = 413 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)

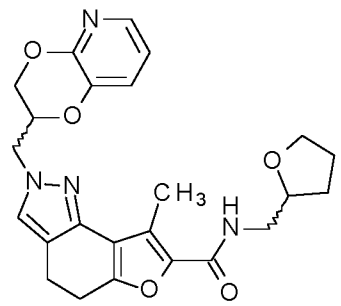
43	 *N*–(4–cianofenil)–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,012 (0,44), –0,004 (11,85), 1,109 (0,45), 1,127 (1,04), 1,144 (0,48), 1,172 (1,94), 1,189 (1,96), 2,273 (1,66), 2,331 (0,56), 2,518 (3,74), 2,525 (16,00), 2,673 (0,56), 2,822 (0,81), 2,870 (2,20), 2,902 (0,60), 2,907 (0,61), 2,925 (2,47), 2,943 (2,11), 2,983 (2,27), 2,999 (2,77), 3,006 (0,97), 3,018 (0,66), 3,024 (0,64), 5,379 (0,99), 5,404 (6,56), 7,080 (1,82), 7,100 (1,91), 7,296 (0,94), 7,298 (1,04), 7,308 (1,10), 7,310 (1,06), 7,315 (1,12), 7,317 (1,12), 7,327 (1,09), 7,329 (1,00), 7,626 (0,70), 7,671 (4,58), 7,758 (1,13), 7,763 (1,35), 7,772 (4,27), 7,777 (3,11), 7,782 (2,23), 7,790 (1,72), 7,795 (5,14), 7,801 (1,52), 7,993 (5,12), 7,999 (1,56), 8,011 (1,39), 8,016 (3,91), 8,533 (1,29), 8,535 (1,43), 8,537 (1,57), 8,539 (1,45), 8,545 (1,36), 8,547 (1,43), 8,549 (1,36), 8,552 (1,19), 10,436 (2,40). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,13 min. m/z = 410 $[M+H]^+$.	Intermediario 2; GP G (condiciones A con HATU)
44	 8–metil–2–(piridin–3–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,547 (0,49), 1,564 (0,67), 1,571 (0,49), 1,579 (0,58), 1,588 (0,40), 1,593 (0,40), 1,771 (0,55), 1,778 (0,67), 1,793 (1,22), 1,810 (1,35), 1,828 (1,32), 1,839 (0,73), 1,843 (0,61), 1,848 (0,61), 1,856 (0,86), 1,871 (0,58), 1,873 (0,55), 1,878 (0,40), 2,456 (16,00), 2,518 (3,46), 2,523 (2,36), 2,859 (2,60), 2,869 (5,02), 2,872 (5,29), 2,883 (3,24), 3,209 (1,10), 3,214 (1,10), 3,224 (2,05), 3,229 (1,96), 3,239 (1,13), 3,245 (1,13), 3,580 (0,46), 3,596 (0,95), 3,599 (0,92), 3,616 (1,28), 3,634 (0,67), 3,730 (0,61), 3,744 (0,92), 3,747 (1,13), 3,761 (0,95), 3,764 (0,95), 3,782 (0,64), 3,924 (0,98), 3,940 (1,50), 3,956 (0,92), 5,335 (6,21), 7,360 (1,07), 7,362 (1,10), 7,372 (1,10), 7,374 (1,13), 7,380 (1,25), 7,382 (1,25), 7,392 (1,25), 7,394 (1,25), 7,641 (5,87), 7,650 (1,04), 7,660 (0,76), 7,666 (1,13), 7,670 (0,80), 7,967 (0,67), 7,981 (1,44), 7,997 (0,67), 8,489 (1,53), 8,493 (1,62), 8,500 (1,59), 8,505 (1,59), 8,514 (2,05), 8,519 (1,99). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 393 $[M+H]^+$.	Intermediario 3; GP G (condiciones A con HATU)

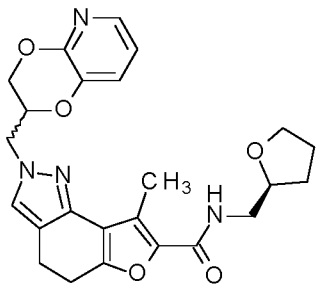
45	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,931 (0,80), 0,948 (0,81), 2,456 (16,00), 2,473 (0,44), 2,518 (1,31), 2,522 (0,88), 2,859 (2,51), 2,869 (4,67), 2,873 (4,96), 2,883 (3,15), 3,157 (0,57), 3,177 (1,81), 3,192 (1,43), 3,202 (1,53), 3,206 (2,06), 3,212 (0,85), 3,230 (1,90), 3,243 (0,85), 3,261 (0,56), 3,417 (0,47), 3,438 (1,01), 3,444 (1,08), 3,465 (0,90), 3,471 (0,85), 3,508 (0,78), 3,513 (0,85), 3,536 (1,03), 3,542 (1,08), 3,563 (0,43), 3,568 (0,69), 3,603 (1,62), 3,609 (1,22), 3,619 (0,59), 3,627 (1,28), 3,634 (1,28), 3,679 (1,16), 3,685 (0,95), 3,708 (2,01), 3,713 (1,72), 3,738 (0,84), 5,335 (5,97), 7,359 (1,08), 7,361 (1,06), 7,371 (1,11), 7,373 (1,13), 7,379 (1,24), 7,381 (1,21), 7,391 (1,26), 7,393 (1,23), 7,641 (5,45), 7,650 (1,00), 7,660 (0,78), 7,665 (1,13), 7,670 (0,77), 8,043 (0,69), 8,059 (1,47), 8,073 (0,66), 8,488 (1,61), 8,492 (1,62), 8,500 (1,68), 8,504 (1,58), 8,514 (2,02), 8,518 (1,97). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 409 $[M+H]^+$.	Intermediario 3; GP G (condiciones A con HATU)
46	 8–metil–2–(piridin–4–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,550 (0,48), 1,565 (0,68), 1,574 (0,51), 1,582 (0,58), 1,590 (0,41), 1,595 (0,41), 1,774 (0,54), 1,779 (0,68), 1,795 (1,22), 1,813 (1,36), 1,831 (1,26), 1,842 (0,75), 1,851 (0,58), 1,859 (0,82), 1,873 (0,54), 2,446 (16,00), 2,518 (3,87), 2,523 (2,55), 2,674 (0,68), 2,886 (2,72), 2,895 (7,10), 2,905 (3,23), 3,212 (1,15), 3,217 (1,12), 3,228 (2,14), 3,232 (2,07), 3,243 (1,15), 3,247 (1,19), 3,582 (0,44), 3,598 (0,92), 3,602 (0,92), 3,619 (1,26), 3,636 (0,68), 3,732 (0,61), 3,749 (1,12), 3,764 (0,95), 3,767 (0,95), 3,785 (0,61), 3,927 (0,99), 3,943 (1,46), 3,959 (0,92), 5,363 (5,84), 7,135 (3,60), 7,139 (2,24), 7,146 (2,24), 7,150 (3,63), 7,655 (4,96), 7,974 (0,68), 7,990 (1,46), 8,005 (0,68), 8,515 (4,52), 8,520 (2,72), 8,527 (2,65), 8,531 (4,48). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 391 $[M–H]^–$.	Intermediario 4; GP G (condiciones A con HATU)

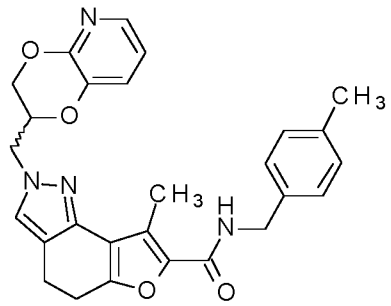
47	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–4–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,447 (16,00), 2,518 (0,88), 2,523 (0,58), 2,886 (2,54), 2,897 (6,53), 2,906 (3,11), 3,162 (0,57), 3,181 (1,82), 3,196 (1,43), 3,204 (1,50), 3,209 (1,82), 3,216 (0,85), 3,233 (2,23), 3,247 (0,85), 3,266 (0,57), 3,420 (0,47), 3,440 (0,99), 3,446 (1,09), 3,468 (0,88), 3,474 (0,85), 3,511 (0,75), 3,516 (0,84), 3,539 (1,04), 3,545 (1,08), 3,565 (0,43), 3,572 (0,70), 3,607 (1,48), 3,614 (0,97), 3,623 (0,61), 3,632 (1,37), 3,637 (1,18), 3,682 (1,15), 3,688 (0,96), 3,711 (2,00), 3,717 (1,70), 3,741 (0,84), 5,364 (5,55), 7,135 (3,46), 7,139 (2,21), 7,146 (2,29), 7,150 (3,64), 7,656 (5,03), 8,053 (0,69), 8,068 (1,46), 8,083 (0,67), 8,516 (4,94), 8,520 (2,98), 8,527 (2,90), 8,530 (4,70). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,84 min. m/z = 409 $[M+H]^+$.	Intermediario 4; GP G (condiciones A con HATU)
48	 2–(ciclopropilmetil)–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,330 (0,56), 0,342 (2,14), 0,346 (1,81), 0,353 (1,97), 0,357 (2,04), 0,368 (0,79), 0,491 (0,81), 0,501 (1,76), 0,506 (1,93), 0,511 (0,98), 0,516 (0,88), 0,521 (1,93), 0,526 (1,81), 0,537 (0,63), 1,201 (0,46), 1,208 (0,44), 1,220 (0,81), 1,232 (0,46), 1,240 (0,46), 1,553 (0,44), 1,570 (0,63), 1,577 (0,46), 1,586 (0,53), 1,775 (0,49), 1,782 (0,65), 1,797 (1,09), 1,815 (1,23), 1,832 (1,16), 1,844 (0,65), 1,854 (0,53), 1,858 (0,63), 1,862 (0,74), 1,876 (0,51), 1,879 (0,49), 2,476 (16,00), 2,518 (2,55), 2,522 (1,65), 2,791 (0,42), 2,853 (2,28), 2,855 (2,35), 2,865 (3,65), 2,871 (3,92), 2,883 (3,02), 2,901 (0,42), 3,214 (1,00), 3,219 (0,98), 3,229 (1,88), 3,235 (1,76), 3,244 (1,02), 3,250 (1,04), 3,584 (0,39), 3,599 (0,84), 3,603 (0,84), 3,620 (1,16), 3,638 (0,65), 3,734 (0,58), 3,748 (0,84), 3,751 (1,04), 3,766 (0,88), 3,769 (0,86), 3,771 (0,70), 3,787 (0,60), 3,898 (3,76), 3,916 (3,83), 3,929 (0,98), 3,945 (1,39), 3,960 (0,84), 7,535 (4,30), 7,956 (0,58), 7,970 (1,23), 7,986 (0,58). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,25 min. m/z = 356 $[M+H]^+$.	Intermediario 5; GP G (condiciones A con HATU)

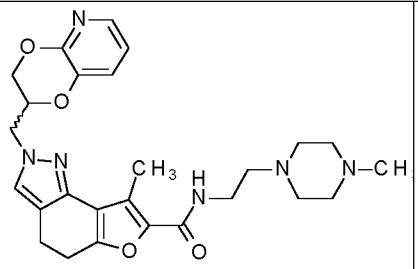
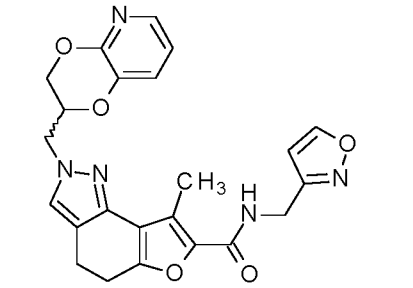
49	 2–(ciclopropilmetil)–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,331 (0,55), 0,342 (2,17), 0,346 (1,83), 0,354 (2,02), 0,358 (2,08), 0,368 (0,81), 0,492 (0,83), 0,502 (1,77), 0,506 (1,94), 0,511 (1,01), 0,517 (0,94), 0,522 (1,95), 0,527 (1,84), 0,537 (0,66), 1,201 (0,46), 1,209 (0,45), 1,221 (0,80), 1,233 (0,44), 1,240 (0,45), 2,477 (16,00), 2,518 (2,12), 2,523 (1,48), 2,791 (0,54), 2,836 (0,44), 2,855 (2,24), 2,867 (3,58), 2,873 (3,80), 2,885 (2,98), 2,903 (0,44), 3,163 (0,55), 3,183 (1,63), 3,197 (1,37), 3,207 (1,49), 3,212 (1,98), 3,217 (0,86), 3,233 (1,44), 3,236 (1,65), 3,248 (0,86), 3,267 (0,54), 3,422 (0,45), 3,443 (0,96), 3,449 (1,05), 3,470 (0,89), 3,476 (0,84), 3,513 (0,77), 3,518 (0,86), 3,541 (1,02), 3,547 (1,03), 3,568 (0,44), 3,573 (0,69), 3,608 (1,45), 3,624 (0,61), 3,633 (1,28), 3,639 (1,14), 3,686 (1,09), 3,693 (0,91), 3,715 (1,82), 3,720 (1,43), 3,743 (0,79), 3,899 (3,75), 3,917 (3,72), 7,537 (4,44), 8,035 (0,60), 8,050 (1,30), 8,065 (0,59). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,01 min. m/z = 372 $[M+H]^+$.	Intermediario 5; GP G (condiciones A con HATU)

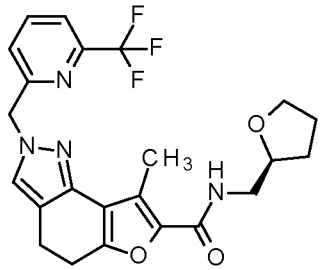
50	 *N*–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,822 (1,95), 0,834 (6,68), 0,840 (6,68), 0,846 (6,49), 0,849 (4,09), 0,852 (6,93), 0,862 (2,77), 0,932 (2,02), 0,949 (2,02), 0,995 (2,71), 1,005 (6,17), 1,012 (6,11), 1,016 (3,21), 1,023 (2,90), 1,026 (6,87), 1,033 (5,67), 1,044 (2,08), 2,071 (1,01), 2,083 (1,95), 2,092 (2,08), 2,095 (1,13), 2,104 (3,78), 2,113 (1,26), 2,117 (1,89), 2,125 (1,83), 2,138 (0,88), 2,337 (1,20), 2,518 (15,43), 2,523 (10,46), 2,678 (1,26), 2,687 (0,50), 2,801 (0,76), 2,842 (0,44), 2,857 (0,82), 2,874 (6,49), 2,886 (15,75), 2,895 (8,00), 2,913 (0,88), 2,928 (0,44), 4,177 (2,65), 4,194 (2,96), 4,207 (3,02), 4,223 (3,15), 4,345 (8,13), 4,360 (8,13), 4,372 (1,76), 4,390 (3,34), 4,408 (3,91), 4,422 (3,46), 4,433 (3,91), 4,458 (1,39), 4,470 (1,32), 4,506 (3,15), 4,511 (3,97), 4,535 (2,96), 4,541 (2,96), 4,615 (0,82), 4,620 (0,94), 4,626 (1,20), 4,632 (2,39), 4,637 (1,64), 4,643 (1,76), 4,649 (2,08), 4,665 (0,57), 6,093 (16,00), 6,943 (5,17), 6,954 (5,04), 6,962 (5,48), 6,974 (5,42), 7,294 (5,86), 7,299 (6,17), 7,314 (5,48), 7,318 (5,17), 7,544 (12,16), 7,754 (5,42), 7,759 (5,98), 7,766 (5,92), 7,771 (5,10), 8,644 (1,95), 8,659 (4,28), 8,674 (1,89). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,13 min. m/z = 488 $[M+H]^+$.	Intermediario 6; GP G (condiciones A con HATU)
50–1	Enantiómero 1 del Ej. 50	R_t = 5,61 min	procedimiento analít.: Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Amilosa SA 3 µm, 100 x 4,6 mm; Eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina (99%); Eluyente B: etanol; Gradiente: 20 – 50% B en 7 min; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; DAD: 220 nm.
50–2	Enantiómero 2 del Ej. 50	R_t = 6,60 min	

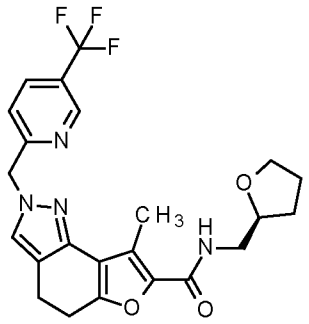
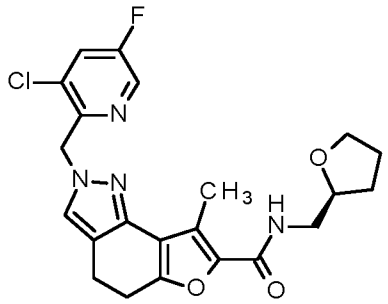
51	 2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–*N*–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (2,78), 0,935 (0,86), 0,948 (2,74), 0,953 (0,44), 1,553 (0,46), 1,569 (0,64), 1,577 (0,48), 1,585 (0,56), 1,775 (0,52), 1,781 (0,66), 1,796 (1,16), 1,815 (1,28), 1,832 (1,22), 1,844 (0,68), 1,853 (0,56), 1,858 (0,64), 1,861 (0,76), 1,876 (0,52), 2,318 (0,44), 2,480 (16,00), 2,518 (5,01), 2,523 (3,26), 2,869 (2,36), 2,880 (4,31), 2,885 (4,33), 2,896 (2,84), 3,215 (0,94), 3,220 (0,98), 3,230 (1,80), 3,235 (1,78), 3,245 (0,98), 3,250 (1,04), 3,584 (0,42), 3,599 (0,90), 3,603 (0,90), 3,620 (1,18), 3,638 (0,64), 3,734 (0,56), 3,751 (1,10), 3,765 (0,92), 3,769 (0,92), 3,786 (0,60), 3,929 (0,94), 3,946 (1,40), 3,961 (0,88), 4,177 (0,98), 4,194 (1,10), 4,207 (1,14), 4,223 (1,20), 4,351 (0,48), 4,368 (0,52), 4,387 (1,30), 4,405 (1,50), 4,418 (1,32), 4,430 (1,50), 4,454 (0,50), 4,466 (0,50), 4,505 (1,22), 4,511 (1,48), 4,535 (1,14), 4,541 (1,12), 4,630 (0,90), 4,636 (0,62), 4,641 (0,66), 4,647 (0,78), 6,942 (1,94), 6,953 (1,94), 6,962 (2,04), 6,973 (2,10), 7,295 (2,14), 7,299 (2,42), 7,314 (2,00), 7,318 (2,06), 7,538 (4,67), 7,754 (2,10), 7,758 (2,26), 7,766 (2,12), 7,770 (2,04), 7,977 (0,68), 7,992 (1,44), 8,007 (0,66). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,06 min. m/z = 451 $[M+H]^+$.	Intermediario 6; GP G (condiciones A con HATU)

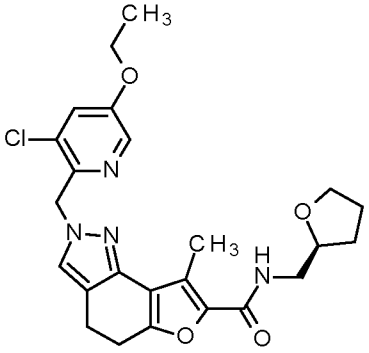
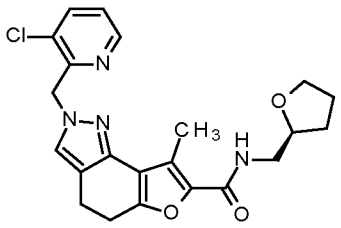
52	 2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (0,41), 1,568 (0,53), 1,584 (0,47), 1,781 (0,65), 1,796 (1,83), 1,814 (1,18), 1,831 (1,12), 1,843 (0,77), 1,857 (0,77), 1,875 (0,47), 2,074 (6,67), 2,336 (0,83), 2,479 (16,00), 2,518 (10,10), 2,522 (6,67), 2,678 (0,89), 2,686 (5,79), 2,727 (7,14), 2,869 (3,25), 2,879 (4,66), 2,888 (10,69), 2,895 (3,07), 2,912 (0,59), 3,214 (0,89), 3,219 (0,89), 3,229 (1,54), 3,235 (1,54), 3,245 (0,89), 3,250 (0,94), 3,583 (0,41), 3,602 (0,83), 3,620 (1,06), 3,637 (0,65), 3,709 (0,47), 3,733 (0,59), 3,747 (0,89), 3,750 (0,94), 3,765 (0,77), 3,768 (0,83), 3,785 (0,53), 3,929 (0,89), 3,945 (1,18), 3,960 (0,71), 4,176 (0,83), 4,193 (0,89), 4,206 (0,94), 4,222 (1,00), 4,350 (0,41), 4,368 (0,41), 4,386 (1,06), 4,404 (1,24), 4,417 (1,06), 4,429 (1,24), 4,454 (0,47), 4,465 (0,41), 4,504 (1,00), 4,510 (1,24), 4,534 (0,94), 4,540 (0,94), 4,629 (0,77), 4,640 (0,53), 4,646 (0,65), 6,941 (1,65), 6,953 (1,77), 6,961 (1,77), 6,973 (1,89), 7,294 (1,83), 7,298 (1,95), 7,313 (1,71), 7,318 (1,71), 7,537 (3,78), 7,754 (1,95), 7,757 (1,77), 7,766 (1,89), 7,769 (1,77), 7,950 (1,06), 7,979 (0,59), 7,994 (1,18), 8,009 (0,59), 8,546 (0,59). UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,01 min. m/z = 451 $[M+H]^+$.	Intermediario 6; GP G (condiciones A con HATU)
52–1	Diastereómero 1 del Ej. 52	R_t = 4,93 min	procedimiento analít.: Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Amilosa SA 3 µm, 100x4,6 mm; Eluyente A: hexano + 0.1% en volumen dietilamina (99%); Eluyente B: etanol; Eluyente C: MtBE; Isocrático: 60% A + 15% B + 25% C; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; DAD: 280 nm.
52–2	Diastereómero 2 del Ej. 52	R_t = 9,03 min	

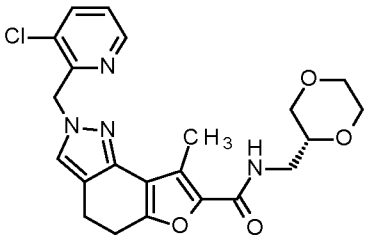
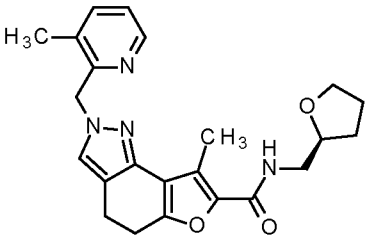
53	 2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–*N*–(4–metilbenzil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,264 (7,58), 2,484 (16,00), 2,518 (5,80), 2,523 (3,98), 2,869 (1,83), 2,882 (4,07), 2,891 (2,22), 4,175 (0,77), 4,192 (0,84), 4,205 (0,86), 4,221 (0,91), 4,328 (1,83), 4,343 (1,85), 4,368 (0,42), 4,387 (0,96), 4,404 (1,14), 4,418 (1,01), 4,430 (1,11), 4,504 (0,89), 4,509 (1,14), 4,533 (0,86), 4,539 (0,84), 4,630 (0,69), 4,636 (0,47), 4,641 (0,49), 4,646 (0,59), 6,941 (1,56), 6,953 (1,43), 6,961 (1,60), 6,973 (1,56), 7,104 (1,70), 7,124 (2,86), 7,177 (3,21), 7,197 (1,80), 7,294 (1,68), 7,298 (1,88), 7,313 (1,56), 7,317 (1,56), 7,537 (3,56), 7,754 (1,70), 7,758 (1,73), 7,766 (1,58), 7,770 (1,60), 8,614 (0,54), 8,630 (1,16), 8,646 (0,52). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,26 min. m/z = 471 $[M+H]^+$.	Intermediario 6; GP G (condiciones A con HATU)
53–1	Enantiómero 1 del Ej. 53	R_t = 2,46 min	procedimiento analít.: Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak AD–H 3 µm, 150x4,6 mm; Eluyente A: metanol + 0.1% en volumen dietilamina (99%); Eluyente B: etanol; Isocrático: 50% A + 50% B; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; DAD: 280 nm.
53–2	Enantiómero 2 del Ej. 53	R_t = 4,34 min	

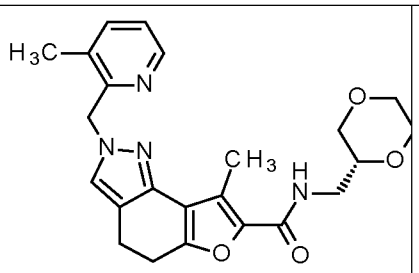
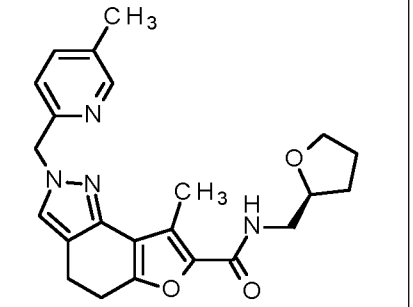
54	 2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–*N*–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,135 (11,99), 2,298 (0,89), 2,318 (1,28), 2,322 (1,92), 2,326 (2,28), 2,331 (1,81), 2,336 (1,14), 2,392 (2,00), 2,409 (3,03), 2,426 (1,92), 2,477 (16,00), 2,518 (7,26), 2,522 (4,59), 2,659 (0,64), 2,664 (1,28), 2,669 (1,70), 2,673 (1,25), 2,678 (0,58), 2,868 (2,31), 2,878 (4,62), 2,881 (4,81), 2,891 (2,75), 3,271 (0,70), 3,288 (1,56), 3,304 (1,81), 4,175 (0,92), 4,192 (1,00), 4,205 (1,06), 4,222 (1,11), 4,349 (0,42), 4,367 (0,47), 4,386 (1,14), 4,404 (1,36), 4,417 (1,20), 4,429 (1,36), 4,453 (0,47), 4,465 (0,45), 4,504 (1,11), 4,510 (1,34), 4,534 (1,06), 4,540 (1,00), 4,629 (0,83), 4,634 (0,58), 4,639 (0,61), 4,646 (0,72), 6,941 (1,86), 6,953 (1,89), 6,961 (1,92), 6,973 (2,06), 7,293 (1,95), 7,298 (2,25), 7,313 (1,78), 7,317 (1,86), 7,536 (4,31), 7,754 (1,92), 7,758 (2,09), 7,766 (2,06), 7,770 (1,78), 7,916 (0,64), 7,931 (1,36), 7,945 (0,61), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,94 min. m/z = 493 $[M+H]^+$,	Intermediario 6; GP G (condiciones A con HATU)
55	 2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–*N*–(1,2–oxazol–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,98), 0,948 (0,98), 2,074 (5,60), 2,331 (2,71), 2,336 (1,23), 2,344 (0,43), 2,518 (16,00), 2,522 (9,97), 2,673 (2,71), 2,678 (1,23), 2,802 (0,74), 2,845 (0,49), 2,857 (0,92), 2,876 (6,15), 2,886 (11,32), 2,891 (11,38), 2,902 (7,20), 2,919 (0,98), 2,933 (0,49), 4,177 (2,46), 4,193 (2,71), 4,206 (2,89), 4,223 (3,02), 4,354 (1,23), 4,372 (1,29), 4,391 (3,20), 4,408 (3,75), 4,422 (3,32), 4,433 (3,82), 4,456 (8,31), 4,470 (8,74), 4,505 (3,08), 4,511 (3,69), 4,534 (3,02), 4,541 (2,83), 4,614 (0,80), 4,621 (0,92), 4,632 (2,28), 4,638 (1,60), 4,643 (1,72), 4,648 (2,03), 6,491 (9,78), 6,495 (9,23), 6,942 (4,92), 6,954 (4,62), 6,961 (5,17), 6,973 (5,05), 7,294 (5,23), 7,298 (5,97), 7,313 (4,98), 7,318 (4,98), 7,544 (11,38), 7,754 (5,42), 7,758 (5,60), 7,766 (5,17), 7,770 (5,11), 8,712 (1,85), 8,727 (4,06), 8,742 (1,85), 8,814 (8,18), 8,819 (7,94), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,00 min. m/z = 448 $[M+H]^+$,	Intermediario 6; GP G (condiciones A con HATU)
55–1	Enantiómero 1 del Ej. 55	R_t = 5,34 min	procedimiento analít.:

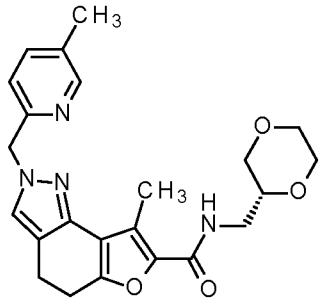
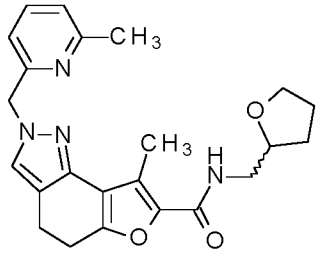
55–2	Enantiómero 2 del Ej. 55	R_t = 6,88 min	Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Amilosa SA 3 µm, 100x4,6 mm; Eluyente A: hexano + 0.1% en volumen dietilamina (99%); Eluyente B: etanol; Gradiente: 20 – 50% B en 7 min; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; DAD: 220 nm
56	 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,549 (0,47), 1,566 (0,68), 1,574 (0,50), 1,582 (0,58), 1,595 (0,42), 1,774 (0,53), 1,780 (0,68), 1,795 (1,18), 1,813 (1,34), 1,831 (1,26), 1,841 (0,68), 1,851 (0,55), 1,859 (0,79), 1,873 (0,55), 2,075 (4,74), 2,332 (1,11), 2,336 (0,47), 2,442 (16,00), 2,518 (6,34), 2,523 (4,16), 2,678 (0,47), 2,897 (3,03), 2,903 (9,63), 2,910 (3,34), 3,212 (1,11), 3,217 (1,08), 3,228 (2,08), 3,232 (2,00), 3,243 (1,11), 3,247 (1,16), 3,582 (0,42), 3,598 (0,92), 3,601 (0,89), 3,619 (1,26), 3,637 (0,71), 3,732 (0,63), 3,746 (0,92), 3,749 (1,13), 3,764 (0,95), 3,767 (0,95), 3,784 (0,66), 3,927 (0,97), 3,943 (1,47), 3,959 (0,92), 5,509 (6,26), 5,759 (5,95), 7,257 (1,68), 7,276 (1,74), 7,694 (5,11), 7,834 (1,74), 7,853 (2,08), 7,978 (0,71), 7,993 (1,50), 8,008 (0,71), 8,062 (1,08), 8,082 (1,87), 8,102 (0,87), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,16 min. m/z = 461 $[M+H]^+$,	Intermediario 7; GP G (condiciones A con HATU)

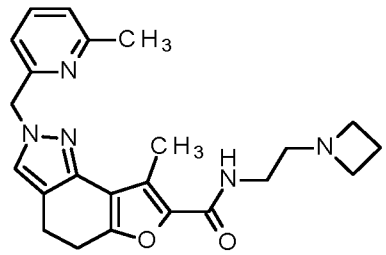
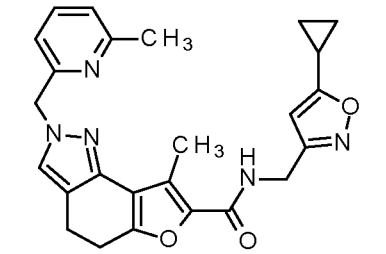
57	 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,44), 0,948 (0,40), 1,549 (0,49), 1,565 (0,71), 1,572 (0,49), 1,580 (0,58), 1,594 (0,40), 1,773 (0,58), 1,779 (0,71), 1,794 (1,20), 1,812 (1,38), 1,830 (1,29), 1,841 (0,76), 1,851 (0,58), 1,858 (0,80), 1,872 (0,53), 2,332 (1,91), 2,336 (0,84), 2,434 (16,00), 2,518 (9,96), 2,522 (6,49), 2,673 (1,96), 2,678 (0,84), 2,902 (9,69), 2,909 (3,33), 3,211 (1,11), 3,215 (1,07), 3,226 (2,04), 3,230 (2,00), 3,242 (1,07), 3,246 (1,11), 3,582 (0,44), 3,597 (0,93), 3,601 (0,93), 3,618 (1,24), 3,636 (0,71), 3,731 (0,62), 3,748 (1,16), 3,763 (0,93), 3,766 (0,93), 3,784 (0,67), 3,925 (0,93), 3,942 (1,47), 3,958 (0,89), 5,527 (4,80), 7,241 (1,60), 7,262 (1,64), 7,684 (5,02), 7,974 (0,67), 7,989 (1,42), 8,004 (0,67), 8,198 (1,07), 8,202 (1,07), 8,218 (1,02), 8,223 (0,98), 8,547 (0,62), 8,948 (1,78), 8,954 (1,78), LC–MS (Procedimiento A); R_t = 1,28 min. m/z = 461 $[M+H]^+$,	Intermediario 8; GP G (condiciones A con HATU)
58	 2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,173 (0,62), 1,232 (1,05), 1,324 (0,53), 1,547 (0,53), 1,563 (0,70), 1,570 (0,53), 1,579 (0,62), 1,587 (0,44), 1,777 (0,70), 1,793 (1,23), 1,810 (1,41), 1,828 (1,32), 1,839 (0,70), 1,849 (0,62), 1,856 (0,88), 1,870 (0,53), 1,988 (0,79), 2,337 (1,05), 2,416 (16,00), 2,518 (16,00), 2,523 (11,08), 2,539 (1,14), 2,679 (1,14), 2,718 (0,97), 2,728 (9,23), 2,863 (2,55), 2,874 (6,07), 2,883 (3,34), 2,888 (10,55), 3,205 (0,97), 3,211 (1,05), 3,221 (1,93), 3,226 (1,85), 3,237 (1,05), 3,242 (1,05), 3,371 (0,79), 3,579 (0,44), 3,596 (0,88), 3,599 (0,88), 3,616 (1,32), 3,634 (0,70), 3,729 (0,62), 3,746 (1,05), 3,761 (0,88), 3,764 (0,97), 3,782 (0,70), 3,922 (0,97), 3,939 (1,41), 3,954 (0,88), 5,497 (5,80), 5,758 (10,55), 7,537 (4,84), 7,951 (1,41), 7,974 (1,41), 7,988 (0,70), 8,147 (1,85), 8,153 (2,11), 8,168 (1,85), 8,174 (2,02), 8,545 (0,62), 8,558 (0,44), 8,571 (3,96), 8,577 (3,78), UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,17 min. m/z = 445 $[M+H]^+$,	Intermediarios 9–1 y 9–2 (1:1 mixture); GP G (condiciones A con HATU)

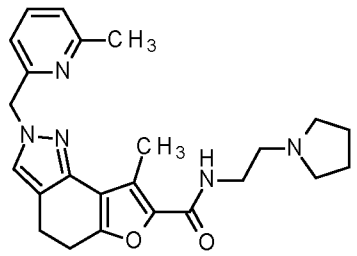
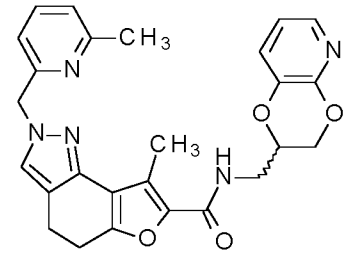
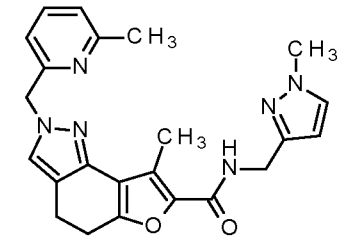
59	 2–[(3–cloro–5–etoxipiridin–2–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,154 (5,07), 1,172 (10,62), 1,190 (5,28), 1,232 (0,54), 1,310 (2,76), 1,327 (6,47), 1,344 (2,79), 1,563 (0,44), 1,777 (0,44), 1,792 (0,78), 1,810 (0,89), 1,828 (0,85), 1,838 (0,48), 1,848 (0,41), 1,855 (0,54), 1,907 (1,16), 1,987 (16,00), 2,331 (1,46), 2,336 (0,65), 2,416 (0,68), 2,426 (9,43), 2,518 (8,00), 2,522 (5,00), 2,673 (1,46), 2,678 (0,68), 2,847 (1,60), 2,857 (2,79), 2,862 (3,00), 2,872 (2,08), 3,205 (0,71), 3,211 (0,68), 3,221 (1,29), 3,226 (1,23), 3,236 (0,71), 3,242 (0,75), 3,595 (0,61), 3,598 (0,61), 3,616 (0,85), 3,634 (0,48), 3,729 (0,41), 3,746 (0,75), 3,761 (0,61), 3,764 (0,61), 3,782 (0,44), 3,922 (0,65), 3,938 (0,95), 3,954 (0,58), 3,999 (1,29), 4,017 (3,74), 4,035 (3,64), 4,053 (1,16), 4,106 (0,78), 4,124 (2,79), 4,141 (2,72), 4,159 (0,78), 5,409 (4,19), 7,471 (3,00), 7,611 (2,25), 7,617 (2,31), 7,954 (0,44), 7,969 (0,92), 7,984 (0,44), 8,227 (2,62), 8,234 (2,42), UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,25 min. m/z = 471 $[M+H]^+$,	Intermediarios 9–1 y 9–2 (1:1 mixture); GP G (condiciones A con HATU)
60	 2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,547 (0,47), 1,563 (0,67), 1,571 (0,49), 1,579 (0,56), 1,771 (0,55), 1,777 (0,68), 1,792 (1,17), 1,810 (1,35), 1,827 (1,26), 1,839 (0,71), 1,848 (0,59), 1,856 (0,81), 1,870 (0,55), 1,873 (0,53), 1,877 (0,40), 2,332 (0,65), 2,418 (16,00), 2,518 (3,39), 2,523 (2,13), 2,673 (0,65), 2,868 (2,67), 2,877 (7,40), 2,885 (3,08), 3,206 (1,03), 3,212 (1,02), 3,221 (1,93), 3,227 (1,82), 3,237 (1,05), 3,242 (1,08), 3,579 (0,43), 3,595 (0,90), 3,599 (0,88), 3,616 (1,23), 3,634 (0,65), 3,729 (0,62), 3,744 (0,90), 3,746 (1,11), 3,762 (0,91), 3,764 (0,93), 3,782 (0,64), 3,923 (0,94), 3,939 (1,41), 3,955 (0,88), 5,514 (7,14), 7,397 (1,75), 7,408 (1,66), 7,417 (1,85), 7,428 (1,79), 7,538 (4,89), 7,957 (0,70), 7,967 (2,55), 7,970 (3,33), 7,987 (2,77), 7,991 (2,45), 8,485 (2,07), 8,489 (2,16), 8,497 (2,02), 8,500 (1,93), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,09 min. m/z = 427 $[M+H]^+$,	Intermediario 10; GP G (condiciones A con HATU)

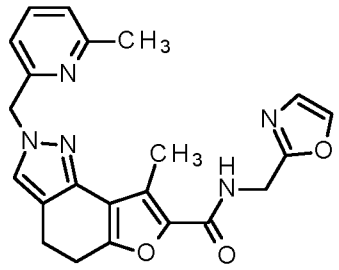
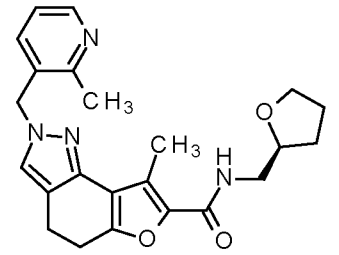
61	 2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,418 (16,00), 2,518 (3,03), 2,523 (2,16), 2,869 (2,58), 2,878 (6,88), 2,887 (3,05), 3,155 (0,57), 3,176 (1,48), 3,190 (1,40), 3,201 (1,61), 3,205 (2,02), 3,225 (1,39), 3,230 (1,63), 3,240 (0,86), 3,259 (0,56), 3,417 (0,46), 3,438 (1,00), 3,444 (1,10), 3,465 (0,90), 3,471 (0,87), 3,508 (0,78), 3,513 (0,86), 3,536 (1,06), 3,542 (1,08), 3,563 (0,44), 3,569 (0,70), 3,603 (1,60), 3,609 (1,31), 3,618 (0,58), 3,627 (1,22), 3,633 (1,27), 3,679 (1,14), 3,686 (0,95), 3,708 (1,94), 3,714 (1,69), 3,738 (0,82), 5,515 (6,98), 7,397 (1,68), 7,409 (1,77), 7,417 (1,76), 7,429 (1,93), 7,539 (5,02), 7,967 (2,20), 7,970 (2,27), 7,988 (2,13), 7,991 (2,04), 8,036 (0,69), 8,052 (1,44), 8,066 (0,66), 8,485 (2,13), 8,489 (2,21), 8,497 (2,06), 8,500 (1,98), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,00 min. m/z = 443 $[M+H]^+$,	Intermediario 10; GP G (condiciones A con HATU)
62	 8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,547 (0,49), 1,563 (0,68), 1,571 (0,51), 1,579 (0,57), 1,592 (0,40), 1,770 (0,53), 1,776 (0,70), 1,791 (1,21), 1,810 (1,36), 1,827 (1,31), 1,838 (0,74), 1,843 (0,61), 1,848 (0,57), 1,855 (0,83), 1,869 (0,55), 1,876 (0,40), 2,074 (1,74), 2,332 (0,93), 2,336 (0,42), 2,398 (12,33), 2,437 (16,00), 2,518 (5,68), 2,522 (3,60), 2,673 (0,93), 2,678 (0,42), 2,843 (2,54), 2,853 (4,32), 2,858 (4,64), 2,869 (3,20), 2,888 (0,45), 3,205 (1,02), 3,211 (1,04), 3,221 (1,99), 3,226 (1,89), 3,236 (1,10), 3,242 (1,10), 3,578 (0,42), 3,594 (0,93), 3,598 (0,91), 3,615 (1,25), 3,633 (0,68), 3,729 (0,61), 3,746 (1,14), 3,760 (0,93), 3,764 (0,95), 3,781 (0,64), 3,922 (0,97), 3,938 (1,48), 3,953 (0,91), 5,375 (7,27), 7,231 (1,31), 7,243 (1,38), 7,250 (1,48), 7,262 (1,53), 7,447 (4,83), 7,605 (1,29), 7,608 (1,38), 7,624 (1,21), 7,627 (1,23), 7,955 (0,68), 7,969 (1,42), 7,984 (0,70), 8,337 (1,25), 8,340 (1,31), 8,349 (1,29), 8,352 (1,25), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,15 min. m/z = 407 $[M+H]^+$,	Intermediario 11; GP G (condiciones A con HATU)

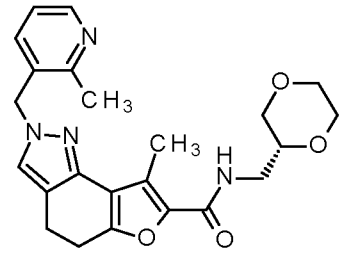
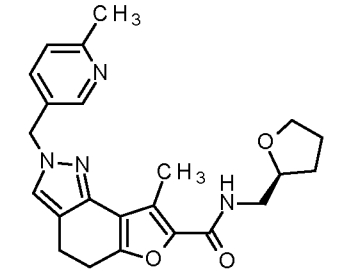
63	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,94), 0,948 (0,92), 2,075 (1,44), 2,397 (11,92), 2,438 (16,00), 2,465 (0,40), 2,518 (2,70), 2,523 (1,88), 2,843 (2,29), 2,845 (2,34), 2,855 (3,91), 2,860 (4,21), 2,871 (3,03), 2,890 (0,41), 3,155 (0,57), 3,176 (1,45), 3,189 (1,40), 3,200 (1,61), 3,205 (2,01), 3,225 (1,41), 3,229 (1,62), 3,240 (0,87), 3,259 (0,55), 3,417 (0,46), 3,437 (1,00), 3,444 (1,09), 3,464 (0,90), 3,471 (0,86), 3,507 (0,76), 3,513 (0,84), 3,535 (1,05), 3,542 (1,08), 3,562 (0,43), 3,568 (0,71), 3,603 (1,57), 3,608 (1,36), 3,617 (0,59), 3,626 (1,20), 3,632 (1,28), 3,678 (1,13), 3,684 (0,94), 3,707 (1,94), 3,713 (1,69), 3,738 (0,82), 5,376 (6,93), 7,231 (1,32), 7,243 (1,38), 7,250 (1,48), 7,262 (1,51), 7,449 (4,93), 7,604 (1,07), 7,606 (1,25), 7,608 (1,30), 7,610 (1,09), 7,623 (0,99), 7,625 (1,16), 7,627 (1,15), 7,629 (0,98), 8,034 (0,67), 8,049 (1,44), 8,064 (0,65), 8,337 (1,21), 8,340 (1,23), 8,349 (1,20), 8,352 (1,16), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,96 min. m/z = 423 $[M+H]^+$,	Intermediario 11; GP G (condiciones A con HATU)
64	 8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,553 (0,42), 1,565 (0,42), 1,568 (0,62), 1,575 (0,57), 1,581 (0,53), 1,592 (0,52), 1,778 (0,50), 1,783 (0,47), 1,795 (0,74), 1,798 (0,67), 1,809 (0,71), 1,813 (0,82), 1,826 (0,59), 1,839 (0,54), 1,842 (0,47), 1,846 (0,59), 1,852 (0,69), 1,861 (0,61), 1,869 (0,42), 1,875 (0,47), 1,878 (0,41), 2,269 (10,04), 2,440 (16,00), 2,516 (2,22), 2,520 (2,08), 2,523 (1,69), 2,640 (0,59), 2,873 (2,40), 2,881 (4,36), 2,884 (4,61), 2,893 (3,03), 3,214 (0,99), 3,221 (1,02), 3,226 (1,87), 3,233 (1,73), 3,238 (1,03), 3,245 (1,03), 3,588 (0,45), 3,604 (0,99), 3,618 (1,16), 3,632 (0,67), 3,737 (0,58), 3,749 (0,91), 3,751 (1,05), 3,763 (1,02), 3,765 (0,87), 3,780 (0,64), 3,930 (0,97), 3,943 (1,45), 3,956 (0,91), 5,327 (5,84), 7,000 (1,84), 7,016 (1,95), 7,574 (1,03), 7,577 (1,01), 7,590 (1,04), 7,594 (1,06), 7,600 (4,73), 7,966 (0,69), 7,978 (1,40), 7,990 (0,67), 8,367 (1,77), 8,371 (1,73), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,03 min. m/z = 407 $[M+H]^+$,	Intermediario 12; GP G (condiciones A con HATU)

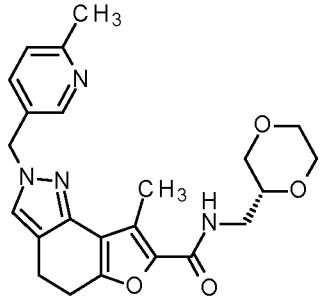
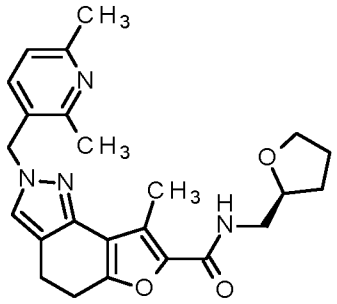
65	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,269 (10,58), 2,370 (0,44), 2,400 (0,46), 2,440 (16,00), 2,516 (3,88), 2,520 (3,49), 2,523 (2,77), 2,640 (0,93), 2,741 (0,49), 2,857 (0,46), 2,873 (2,62), 2,881 (4,41), 2,886 (4,72), 2,894 (3,18), 3,165 (0,70), 3,180 (0,88), 3,186 (1,35), 3,192 (1,49), 3,205 (2,05), 3,209 (1,51), 3,219 (0,71), 3,228 (1,75), 3,231 (1,48), 3,244 (0,95), 3,258 (0,66), 3,307 (0,41), 3,420 (0,44), 3,426 (0,53), 3,442 (1,10), 3,448 (1,15), 3,465 (0,93), 3,470 (0,86), 3,516 (0,77), 3,521 (0,88), 3,539 (1,10), 3,544 (1,11), 3,561 (0,56), 3,566 (0,75), 3,609 (1,64), 3,621 (0,68), 3,628 (1,45), 3,633 (1,33), 3,686 (1,18), 3,690 (1,04), 3,713 (1,97), 3,738 (0,89), 5,327 (6,11), 7,000 (1,98), 7,016 (2,07), 7,574 (1,09), 7,577 (1,09), 7,590 (1,06), 7,594 (1,12), 7,601 (4,85), 8,045 (0,73), 8,057 (1,55), 8,069 (0,72), 8,367 (1,84), 8,371 (1,84), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,95 min. m/z = 423 $[M+H]^+$,	Intermediario 12; GP G (condiciones A con HATU)
66	 8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–*N*–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,550 (0,49), 1,567 (0,68), 1,574 (0,50), 1,582 (0,58), 1,590 (0,43), 1,595 (0,42), 1,773 (0,55), 1,779 (0,70), 1,794 (1,24), 1,812 (1,38), 1,830 (1,31), 1,841 (0,74), 1,851 (0,61), 1,856 (0,72), 1,858 (0,83), 1,873 (0,58), 1,876 (0,55), 1,880 (0,41), 2,446 (16,00), 2,461 (15,04), 2,518 (1,43), 2,523 (0,98), 2,881 (2,82), 2,890 (7,60), 2,898 (3,21), 3,212 (1,13), 3,217 (1,11), 3,228 (2,13), 3,232 (2,04), 3,243 (1,14), 3,247 (1,16), 3,582 (0,44), 3,598 (0,93), 3,601 (0,94), 3,618 (1,28), 3,636 (0,68), 3,732 (0,62), 3,746 (0,94), 3,749 (1,16), 3,764 (0,96), 3,767 (0,98), 3,784 (0,64), 3,927 (0,98), 3,943 (1,49), 3,959 (0,91), 5,325 (6,48), 6,788 (1,72), 6,807 (1,79), 7,152 (1,73), 7,171 (1,88), 7,620 (5,15), 7,643 (3,07), 7,662 (1,48), 7,967 (0,72), 7,982 (1,49), 7,996 (0,70), LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,06 min. m/z = 407 $[M+H]^+$,	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)
66–1	Enantiómero 1 del Ej. 66	R_t = 2,37 min	procedimiento analít.:

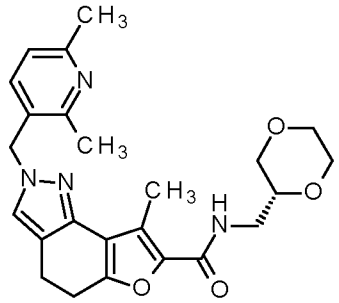
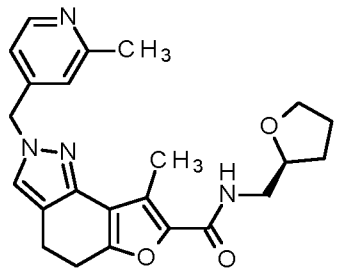
66–2	Enantiómero 2 del Ej. 66	R_t = 3,05 min	Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Amilosa SA 3 µm, 100x4,6 mm; Eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina (99%); Eluyente B: etanol; Gradiente: 20 – 50% B en 7 min; Flujo: 1,4 ml/min; Temperatura: 25 °C; DAD: 254 nm.
67	 *N*–[2–(azetidin–1–il)etil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,905 (0,72), 1,922 (1,86), 1,940 (2,44), 1,957 (1,83), 1,974 (0,49), 2,323 (0,58), 2,327 (0,83), 2,332 (0,60), 2,425 (2,97), 2,441 (16,00), 2,461 (15,67), 2,518 (2,86), 2,523 (2,09), 2,654 (0,43), 2,665 (0,67), 2,669 (1,03), 2,673 (0,69), 2,772 (0,49), 2,851 (0,60), 2,858 (1,36), 2,880 (2,51), 2,888 (7,35), 2,896 (2,88), 3,081 (4,38), 3,088 (1,29), 3,098 (8,26), 3,104 (2,68), 3,116 (4,66), 3,136 (0,75), 4,684 (0,64), 5,324 (6,29), 6,788 (1,51), 6,807 (1,58), 7,152 (1,72), 7,171 (1,84), 7,559 (0,42), 7,618 (5,16), 7,623 (1,80), 7,643 (2,95), 7,662 (1,39), 7,859 (0,62), 7,874 (1,30), 7,888 (0,60), 8,581 (0,40), 8,794 (0,40). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,01 min. m/z = 406 $[M+H]^+$.	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)
68	 *N*–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,821 (0,79), 0,832 (2,61), 0,838 (2,57), 0,845 (2,43), 0,848 (1,46), 0,851 (2,60), 0,860 (1,14), 0,994 (1,01), 1,003 (2,44), 1,010 (2,39), 1,015 (1,22), 1,021 (1,14), 1,024 (2,60), 1,031 (2,19), 1,042 (0,83), 2,081 (0,75), 2,090 (0,79), 2,094 (0,46), 2,102 (1,45), 2,111 (0,47), 2,115 (0,73), 2,123 (0,70), 2,457 (16,00), 2,461 (15,48), 2,518 (2,15), 2,523 (1,48), 2,886 (2,93), 2,892 (9,21), 2,898 (3,18), 4,342 (3,08), 4,357 (3,06), 5,328 (5,84), 6,089 (6,20), 6,789 (1,58), 6,808 (1,64), 7,154 (1,61), 7,173 (1,74), 7,625 (5,95), 7,644 (2,99), 7,663 (1,47), 8,635 (0,69), 8,651 (1,55), 8,666 (0,68). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,14 min. m/z = 444 $[M+H]^+$.	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)

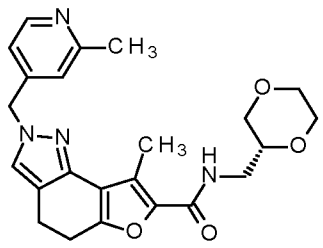
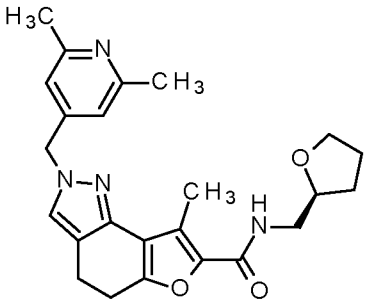
69	 8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–*N*–[2–(pirrolidin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,658 (2,40), 1,666 (4,40), 1,675 (2,40), 2,327 (0,44), 2,444 (16,00), 2,461 (14,79), 2,534 (1,82), 2,669 (0,42), 2,879 (2,78), 2,886 (7,65), 2,894 (2,95), 3,276 (0,85), 3,292 (1,94), 3,308 (2,16), 5,323 (5,73), 6,788 (1,55), 6,807 (1,61), 7,152 (1,57), 7,171 (1,69), 7,618 (4,22), 7,623 (1,67), 7,642 (2,56), 7,662 (1,23), 7,937 (0,65), 7,951 (1,35), 7,966 (0,63). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,09 min. m/z = 420 $[M+H]^+$.	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)
70	 *N*–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,63), 0,948 (0,63), 2,461 (16,00), 2,518 (2,05), 2,523 (1,29), 2,890 (1,56), 2,900 (2,97), 2,904 (3,06), 2,914 (1,80), 3,451 (0,42), 3,466 (0,66), 3,537 (0,67), 3,553 (0,43), 4,130 (0,58), 4,148 (0,70), 4,160 (0,67), 4,177 (0,79), 4,355 (0,46), 4,361 (0,57), 4,372 (0,46), 4,377 (0,48), 4,438 (0,85), 4,443 (0,79), 4,467 (0,76), 4,472 (0,63), 5,329 (3,70), 6,792 (1,03), 6,811 (1,06), 6,932 (1,23), 6,944 (1,20), 6,952 (1,27), 6,964 (1,30), 7,154 (1,06), 7,173 (1,15), 7,302 (1,35), 7,306 (1,30), 7,322 (1,29), 7,325 (1,11), 7,627 (3,33), 7,645 (1,81), 7,664 (0,88), 7,736 (1,32), 7,740 (1,36), 7,747 (1,23), 7,752 (1,21), 8,367 (0,43), 8,382 (0,90), 8,397 (0,42). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,04 min. m/z = 472 $[M+H]^+$.	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)
71	 8–metil–*N*–[(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil]–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,455 (13,22), 2,463 (12,30), 2,520 (0,63), 2,525 (0,44), 2,883 (9,07), 3,771 (16,00), 3,783 (0,51), 4,315 (2,58), 4,330 (2,58), 5,327 (4,96), 6,100 (2,71), 6,105 (2,82), 6,788 (1,34), 6,807 (1,38), 7,153 (1,36), 7,172 (1,47), 7,555 (2,34), 7,560 (2,37), 7,621 (4,20), 7,624 (1,84), 7,643 (2,46), 7,663 (1,21), 8,372 (0,59), 8,387 (1,27), 8,401 (0,57). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,96 min. m/z = 417 $[M+H]^+$.	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)

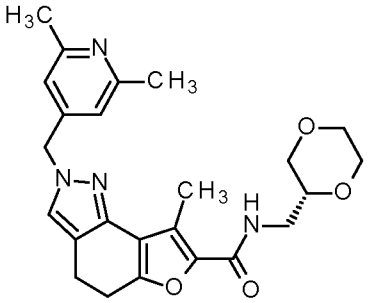
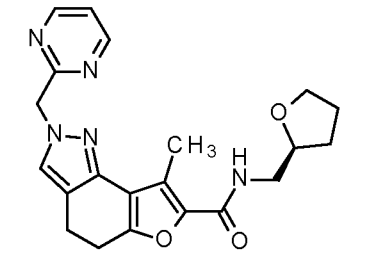
72	 8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–*N*–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,454 (16,00), 2,464 (15,03), 2,520 (0,98), 2,525 (0,68), 2,757 (0,42), 2,895 (2,63), 2,904 (6,83), 2,913 (3,03), 4,483 (3,60), 4,498 (3,52), 5,332 (6,14), 6,797 (1,64), 6,817 (1,70), 7,142 (4,59), 7,144 (4,93), 7,155 (1,73), 7,174 (1,82), 7,631 (5,15), 7,647 (3,07), 7,666 (1,51), 8,032 (5,23), 8,034 (4,97), 8,721 (0,74), 8,736 (1,62), 8,751 (0,72). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,95 min. m/z = 404 $[M+H]^+$.	Intermediario 13; GP G (condiciones A con HATU)
73	 8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,553 (0,45), 1,565 (0,44), 1,569 (0,64), 1,575 (0,59), 1,582 (0,55), 1,592 (0,54), 1,778 (0,53), 1,783 (0,50), 1,795 (0,78), 1,799 (0,76), 1,814 (0,87), 1,829 (0,64), 1,839 (0,56), 1,846 (0,61), 1,852 (0,71), 1,861 (0,63), 1,869 (0,44), 1,872 (0,48), 1,878 (0,40), 2,447 (16,00), 2,516 (3,10), 2,520 (2,64), 2,523 (2,11), 2,545 (14,47), 2,640 (0,70), 2,855 (0,56), 2,871 (2,48), 2,880 (3,75), 2,886 (4,01), 2,895 (3,17), 2,910 (0,61), 3,216 (1,07), 3,222 (1,06), 3,228 (1,94), 3,234 (1,83), 3,240 (1,07), 3,246 (1,09), 3,589 (0,49), 3,604 (1,05), 3,618 (1,21), 3,632 (0,68), 3,738 (0,62), 3,752 (1,07), 3,764 (1,01), 3,780 (0,65), 3,931 (1,00), 3,944 (1,49), 3,956 (0,97), 5,344 (6,08), 7,179 (0,82), 7,189 (0,84), 7,195 (1,46), 7,204 (1,53), 7,232 (1,59), 7,235 (1,70), 7,247 (0,92), 7,251 (0,85), 7,569 (4,61), 7,970 (0,70), 7,982 (1,47), 7,995 (0,70), 8,350 (1,35), 8,353 (1,41), 8,359 (1,39), 8,362 (1,34). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,97 min. m/z = 407 $[M+H]^+$.	Intermediario 14–1; GP G (condiciones A con HATU)

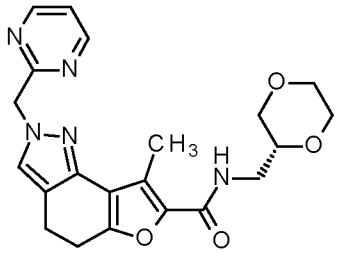
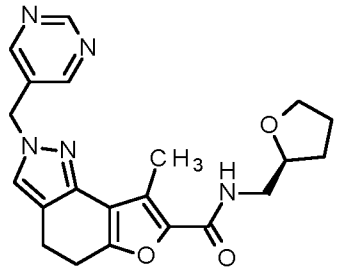
74	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,448 (16,00), 2,516 (2,61), 2,520 (2,32), 2,523 (1,83), 2,545 (15,44), 2,756 (0,61), 2,856 (0,63), 2,871 (2,55), 2,881 (3,74), 2,887 (4,03), 2,897 (3,26), 2,912 (0,66), 3,166 (0,73), 3,181 (0,92), 3,187 (1,38), 3,193 (1,51), 3,205 (2,18), 3,209 (1,57), 3,221 (0,76), 3,229 (1,69), 3,233 (1,45), 3,245 (0,91), 3,260 (0,70), 3,421 (0,42), 3,426 (0,53), 3,443 (1,13), 3,448 (1,19), 3,465 (0,95), 3,470 (0,85), 3,517 (0,78), 3,522 (0,90), 3,539 (1,11), 3,545 (1,12), 3,561 (0,56), 3,567 (0,71), 3,609 (1,65), 3,622 (0,66), 3,630 (1,48), 3,634 (1,32), 3,685 (1,19), 3,690 (1,07), 3,708 (1,22), 3,713 (1,94), 3,738 (0,86), 5,344 (6,31), 7,179 (0,87), 7,189 (0,89), 7,194 (1,54), 7,204 (1,61), 7,231 (1,69), 7,235 (1,76), 7,247 (0,95), 7,250 (0,89), 7,570 (4,92), 8,050 (0,76), 8,062 (1,61), 8,074 (0,74), 8,350 (1,45), 8,353 (1,47), 8,359 (1,45), 8,362 (1,36). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,89 min. m/z = 423 $[M+H]^+$.	Intermediario 14–1; GP G (condiciones A con HATU)
75	 8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,549 (0,49), 1,566 (0,69), 1,574 (0,51), 1,582 (0,59), 1,589 (0,43), 1,774 (0,55), 1,779 (0,70), 1,794 (1,25), 1,813 (1,39), 1,830 (1,34), 1,841 (0,76), 1,851 (0,60), 1,858 (0,85), 1,872 (0,59), 1,879 (0,42), 2,433 (13,98), 2,456 (16,00), 2,520 (3,90), 2,525 (2,46), 2,830 (0,41), 2,849 (2,59), 2,860 (4,40), 2,865 (4,69), 2,877 (3,24), 2,894 (0,46), 3,210 (1,11), 3,215 (1,10), 3,225 (2,09), 3,231 (1,99), 3,240 (1,13), 3,246 (1,14), 3,581 (0,45), 3,598 (0,95), 3,601 (0,95), 3,618 (1,29), 3,636 (0,68), 3,731 (0,63), 3,748 (1,18), 3,764 (0,96), 3,766 (0,97), 3,784 (0,64), 3,925 (1,00), 3,942 (1,52), 3,957 (0,93), 5,273 (6,06), 7,216 (2,01), 7,236 (2,24), 7,543 (1,49), 7,549 (1,49), 7,563 (1,29), 7,569 (1,32), 7,606 (4,89), 7,965 (0,73), 7,980 (1,52), 7,995 (0,70), 8,396 (2,09), 8,401 (2,08). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,14 min. m/z = 407 $[M+H]^+$.	Intermediarios 15–1 + 15–2; GP G (condiciones A con HATU)

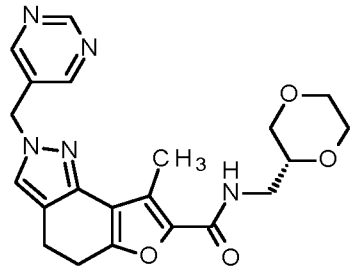
76	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,934 (0,41), 0,951 (0,41), 2,433 (14,10), 2,457 (16,00), 2,520 (2,84), 2,525 (1,89), 2,758 (0,65), 2,831 (0,44), 2,851 (2,62), 2,861 (4,30), 2,866 (4,57), 2,878 (3,32), 2,896 (0,51), 3,159 (0,61), 3,179 (1,76), 3,193 (1,50), 3,203 (1,69), 3,208 (2,23), 3,213 (0,98), 3,232 (1,93), 3,244 (0,92), 3,263 (0,61), 3,419 (0,50), 3,440 (1,10), 3,446 (1,18), 3,467 (0,98), 3,474 (0,94), 3,510 (0,83), 3,515 (0,90), 3,538 (1,12), 3,544 (1,17), 3,565 (0,46), 3,571 (0,73), 3,605 (1,80), 3,611 (1,50), 3,621 (0,66), 3,629 (1,35), 3,635 (1,45), 3,681 (1,26), 3,687 (1,05), 3,710 (2,19), 3,716 (1,92), 3,740 (0,92), 5,273 (6,01), 7,215 (2,01), 7,236 (2,28), 7,543 (1,50), 7,549 (1,51), 7,563 (1,34), 7,569 (1,35), 7,607 (5,08), 8,042 (0,74), 8,057 (1,56), 8,072 (0,71), 8,396 (2,09), 8,401 (2,06). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,06 min. m/z = 423 $[M+H]^+$.	Intermediarios 15–1 + 15–2; GP G (condiciones A con HATU)
77	 2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,934 (0,47), 0,951 (0,46), 1,551 (0,52), 1,567 (0,72), 1,575 (0,54), 1,583 (0,62), 1,591 (0,46), 1,778 (1,26), 1,796 (1,31), 1,813 (1,44), 1,831 (1,37), 1,841 (0,78), 1,851 (0,63), 1,858 (0,89), 1,874 (0,60), 2,334 (0,75), 2,338 (0,46), 2,390 (13,42), 2,423 (0,76), 2,447 (16,00), 2,520 (3,99), 2,525 (2,47), 2,676 (0,71), 2,837 (0,53), 2,857 (2,69), 2,868 (4,27), 2,874 (4,52), 2,886 (3,28), 2,904 (0,53), 3,212 (1,18), 3,217 (1,17), 3,227 (2,20), 3,232 (2,10), 3,242 (1,20), 3,248 (1,20), 3,583 (0,46), 3,599 (0,99), 3,602 (1,00), 3,619 (1,32), 3,637 (0,69), 3,733 (0,63), 3,750 (1,21), 3,765 (0,99), 3,767 (1,00), 3,785 (0,63), 3,927 (1,04), 3,943 (1,54), 3,959 (0,95), 5,284 (6,01), 7,032 (1,85), 7,051 (2,30), 7,199 (2,63), 7,218 (2,06), 7,526 (5,01), 7,967 (0,78), 7,982 (1,59), 7,997 (0,75). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,21 min. m/z = 421 $[M+H]^+$.	Intermediarios 16–1 + 16–2; GP G (condiciones A con HATU)

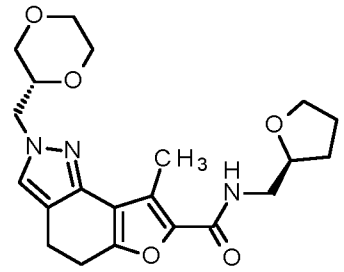
78	 2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,334 (1,11), 2,390 (14,00), 2,448 (16,00), 2,520 (6,19), 2,525 (3,81), 2,545 (0,60), 2,676 (1,08), 2,838 (0,60), 2,858 (2,77), 2,869 (4,25), 2,876 (4,53), 2,887 (3,37), 2,906 (0,59), 3,160 (0,63), 3,180 (1,85), 3,194 (1,57), 3,205 (1,77), 3,209 (2,29), 3,233 (2,13), 3,246 (0,97), 3,264 (0,65), 3,310 (0,62), 3,414 (0,42), 3,420 (0,52), 3,441 (1,14), 3,447 (1,23), 3,469 (0,99), 3,474 (0,98), 3,511 (0,84), 3,517 (0,90), 3,539 (1,18), 3,545 (1,22), 3,566 (0,47), 3,572 (0,76), 3,591 (0,40), 3,607 (1,90), 3,612 (1,64), 3,621 (0,71), 3,630 (1,46), 3,636 (1,54), 3,681 (1,33), 3,688 (1,11), 3,710 (2,33), 3,716 (2,12), 3,741 (0,97), 5,284 (6,21), 7,032 (1,93), 7,051 (2,39), 7,199 (2,70), 7,218 (2,15), 7,527 (5,15), 8,046 (0,80), 8,061 (1,70), 8,076 (0,78). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,12 min. m/z = 437 $[M+H]^+$.	Intermediarios 16–1 + 16–2; GP G (condiciones A con HATU)
79	 8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,863 (0,42), 1,549 (0,48), 1,566 (0,67), 1,574 (0,48), 1,582 (0,57), 1,774 (0,54), 1,779 (0,70), 1,795 (1,25), 1,813 (1,34), 1,831 (1,21), 1,841 (0,70), 1,851 (0,57), 1,858 (0,80), 1,873 (0,54), 2,337 (0,42), 2,430 (14,56), 2,447 (16,00), 2,518 (5,59), 2,523 (3,77), 2,674 (0,96), 2,679 (0,42), 2,881 (2,49), 2,892 (6,10), 2,902 (3,00), 3,212 (1,09), 3,217 (1,02), 3,228 (2,01), 3,232 (1,92), 3,243 (1,05), 3,248 (1,09), 3,582 (0,48), 3,598 (0,93), 3,602 (0,93), 3,619 (1,21), 3,637 (0,64), 3,732 (0,64), 3,749 (1,09), 3,764 (0,89), 3,767 (0,93), 3,784 (0,64), 3,927 (0,93), 3,943 (1,41), 3,958 (0,86), 5,302 (5,46), 6,929 (1,21), 6,941 (1,21), 7,052 (2,33), 7,634 (4,66), 7,970 (0,64), 7,986 (1,37), 8,001 (0,64), 8,375 (2,04), 8,388 (1,98). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,96 min. m/z = 407 $[M+H]^+$.	Intermediario 17–2; GP G (condiciones A con HATU)

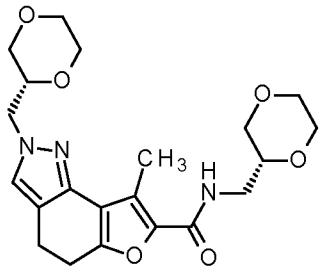
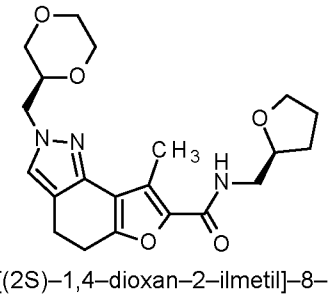
80	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (1,10), 0,948 (1,16), 2,336 (1,10), 2,430 (15,02), 2,447 (16,00), 2,518 (14,21), 2,523 (9,82), 2,678 (1,10), 2,882 (2,43), 2,893 (5,78), 2,903 (3,06), 3,161 (0,58), 3,180 (1,85), 3,194 (1,39), 3,204 (1,56), 3,209 (1,91), 3,215 (0,87), 3,232 (2,14), 3,245 (0,87), 3,264 (0,58), 3,280 (0,40), 3,419 (0,52), 3,440 (1,04), 3,446 (1,10), 3,467 (0,92), 3,473 (0,87), 3,510 (0,75), 3,516 (0,87), 3,538 (1,04), 3,544 (1,10), 3,565 (0,40), 3,571 (0,69), 3,606 (1,62), 3,621 (0,58), 3,630 (1,27), 3,636 (1,33), 3,680 (1,10), 3,687 (0,92), 3,710 (1,96), 3,715 (1,79), 3,741 (0,87), 5,302 (5,49), 6,928 (1,21), 6,941 (1,21), 7,051 (2,37), 7,635 (4,91), 8,050 (0,69), 8,066 (1,44), 8,081 (0,64), 8,375 (2,14), 8,388 (2,08), 8,550 (0,52). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,87 min. m/z = 423 $[M+H]^+$.	Intermediario 17–2; GP G (condiciones A con HATU)
81	 2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (0,55), 1,569 (0,78), 1,576 (0,58), 1,585 (0,65), 1,598 (0,48), 1,776 (0,57), 1,781 (0,77), 1,797 (1,32), 1,814 (1,48), 1,832 (1,42), 1,843 (0,82), 1,853 (0,65), 1,861 (0,90), 1,875 (0,61), 1,882 (0,46), 2,168 (0,42), 2,221 (13,16), 2,389 (0,54), 2,414 (15,51), 2,453 (16,00), 2,520 (3,79), 2,524 (2,35), 2,880 (3,01), 2,890 (7,62), 2,899 (3,44), 3,215 (1,26), 3,220 (1,20), 3,230 (2,24), 3,235 (2,16), 3,245 (1,20), 3,250 (1,24), 3,584 (0,47), 3,600 (1,01), 3,603 (1,02), 3,621 (1,33), 3,638 (0,69), 3,734 (0,67), 3,751 (1,23), 3,766 (1,02), 3,769 (1,02), 3,787 (0,63), 3,929 (1,05), 3,945 (1,56), 3,961 (0,97), 5,274 (6,86), 6,704 (2,85), 7,002 (2,87), 7,595 (5,09), 7,968 (0,77), 7,983 (1,59), 7,997 (0,74). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,28 min. m/z = 421 $[M+H]^+$.	Intermediarios 18–1 + 18–2; GP G (condiciones A con HATU)

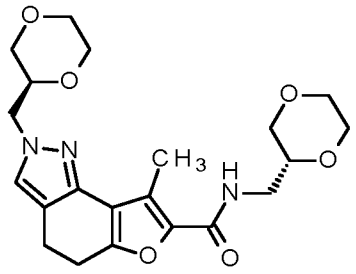
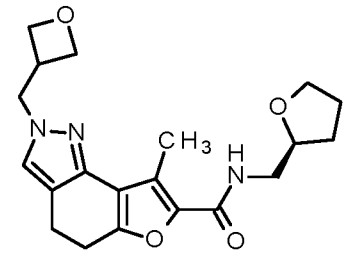
82	 2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,221 (13,56), 2,414 (15,49), 2,453 (16,00), 2,520 (4,13), 2,524 (2,58), 2,881 (3,06), 2,891 (7,44), 2,901 (3,45), 3,163 (0,61), 3,182 (1,98), 3,198 (1,57), 3,206 (1,72), 3,211 (2,13), 3,234 (2,35), 3,248 (0,99), 3,267 (0,62), 3,416 (0,42), 3,421 (0,52), 3,442 (1,14), 3,448 (1,21), 3,469 (0,99), 3,475 (0,96), 3,512 (0,84), 3,518 (0,91), 3,541 (1,16), 3,546 (1,23), 3,567 (0,48), 3,573 (0,76), 3,593 (0,44), 3,608 (1,87), 3,624 (0,75), 3,633 (1,61), 3,638 (1,47), 3,684 (1,34), 3,690 (1,12), 3,712 (2,37), 3,718 (2,08), 3,742 (1,00), 5,275 (6,96), 6,703 (2,98), 7,003 (3,00), 7,596 (5,07), 8,048 (0,79), 8,063 (1,68), 8,078 (0,79). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,22 min. m/z = 437 $[M+H]^+$.	Intermediarios 18–1 + 18–2; GP G (condiciones A con HATU)
83	 8–metil–2–(pirimidin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,548 (0,47), 1,564 (0,68), 1,572 (0,51), 1,580 (0,58), 1,588 (0,41), 1,772 (0,54), 1,778 (0,72), 1,793 (1,24), 1,811 (1,38), 1,829 (1,34), 1,840 (0,74), 1,850 (0,60), 1,857 (0,82), 1,872 (0,56), 1,879 (0,41), 2,414 (16,00), 2,467 (1,30), 2,518 (4,59), 2,523 (3,09), 2,895 (11,10), 3,208 (1,11), 3,213 (1,11), 3,223 (2,08), 3,228 (2,00), 3,238 (1,15), 3,243 (1,15), 3,580 (0,45), 3,597 (0,93), 3,600 (0,95), 3,617 (1,28), 3,635 (0,68), 3,730 (0,64), 3,747 (1,15), 3,763 (0,97), 3,765 (0,97), 3,783 (0,64), 3,924 (0,99), 3,941 (1,50), 3,956 (0,93), 5,496 (7,08), 7,433 (1,67), 7,445 (3,32), 7,458 (1,71), 7,610 (5,07), 7,961 (0,72), 7,976 (1,46), 7,992 (0,70), 8,786 (8,57), 8,798 (8,36). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,88 min. m/z = 394 $[M+H]^+$.	Intermediario 19; GP G (condiciones A con HATU)

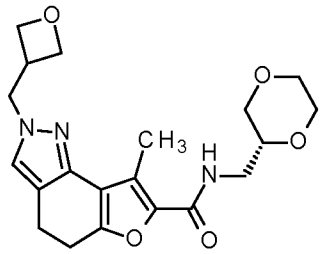
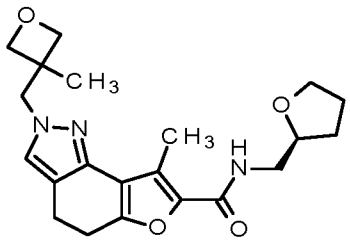
84	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(pirimidin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,336 (0,49), 2,414 (16,00), 2,518 (5,91), 2,523 (4,08), 2,679 (0,51), 2,716 (0,54), 2,897 (10,22), 2,902 (3,47), 3,157 (0,57), 3,178 (1,62), 3,191 (1,44), 3,202 (1,59), 3,206 (2,13), 3,226 (1,44), 3,231 (1,64), 3,242 (0,92), 3,260 (0,57), 3,412 (0,44), 3,418 (0,51), 3,439 (1,05), 3,445 (1,13), 3,466 (0,92), 3,472 (0,87), 3,509 (0,80), 3,514 (0,90), 3,537 (1,08), 3,543 (1,10), 3,564 (0,49), 3,570 (0,72), 3,604 (1,67), 3,610 (1,31), 3,619 (0,67), 3,628 (1,31), 3,634 (1,34), 3,680 (1,18), 3,687 (1,00), 3,710 (2,03), 3,715 (1,75), 3,739 (0,87), 5,496 (6,73), 7,433 (1,62), 7,445 (3,31), 7,458 (1,62), 7,611 (5,09), 8,040 (0,67), 8,055 (1,44), 8,070 (0,67), 8,786 (8,68), 8,798 (7,76). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,79 min. m/z = 410 $[M+H]^+$.	Intermediario 19; GP G (condiciones A con HATU)
85	 8–metil–2–(pirimidin–5–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,934 (0,59), 0,946 (0,59), 1,548 (0,47), 1,560 (0,68), 1,565 (0,80), 1,571 (0,74), 1,577 (0,65), 1,583 (0,59), 1,587 (0,56), 1,762 (0,44), 1,774 (0,77), 1,779 (0,71), 1,791 (1,09), 1,794 (0,98), 1,805 (1,04), 1,809 (1,15), 1,826 (0,86), 1,834 (0,77), 1,839 (0,71), 1,842 (0,95), 1,848 (1,06), 1,857 (0,95), 1,865 (0,59), 1,870 (0,71), 1,874 (0,62), 1,882 (0,50), 1,887 (0,47), 2,074 (0,44), 2,368 (0,56), 2,452 (16,00), 2,514 (4,82), 2,518 (4,91), 2,522 (4,14), 2,529 (7,04), 2,627 (0,59), 2,785 (1,09), 2,801 (0,77), 2,847 (0,47), 2,862 (2,78), 2,871 (3,90), 2,876 (4,67), 2,885 (3,52), 2,899 (0,71), 3,210 (1,04), 3,217 (1,33), 3,222 (2,22), 3,229 (2,34), 3,234 (1,72), 3,241 (1,33), 3,585 (0,65), 3,600 (1,42), 3,614 (1,66), 3,628 (1,01), 3,734 (0,86), 3,747 (1,39), 3,759 (1,36), 3,761 (1,21), 3,776 (0,89), 3,926 (1,06), 3,939 (1,51), 3,951 (0,98), 5,377 (6,12), 5,606 (2,54), 7,439 (2,78), 7,680 (4,55), 7,972 (0,71), 7,984 (1,36), 7,996 (0,62), 8,139 (0,56), 8,543 (4,50), 8,741 (9,97), 9,104 (1,95), 9,128 (4,26). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 394 $[M+H]^+$.	Intermediario 20; GP G (condiciones A con HATU)

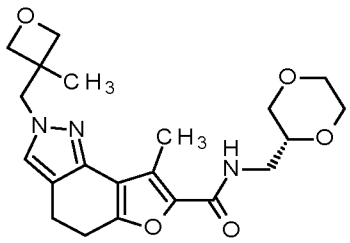
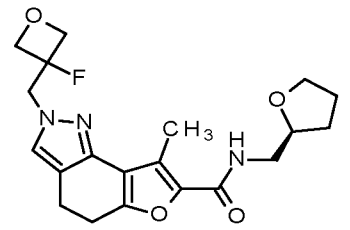
86	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(pirimidin–5–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,934 (1,40), 0,947 (1,27), 2,368 (0,80), 2,452 (16,00), 2,514 (7,15), 2,518 (7,24), 2,522 (5,97), 2,530 (3,22), 2,642 (0,85), 2,786 (0,47), 2,847 (0,51), 2,863 (2,50), 2,872 (3,68), 2,878 (4,11), 2,886 (3,22), 2,902 (0,59), 3,161 (0,72), 3,176 (0,80), 3,182 (1,65), 3,188 (1,48), 3,201 (2,16), 3,205 (1,74), 3,216 (0,76), 3,224 (1,82), 3,229 (1,40), 3,241 (0,89), 3,256 (0,72), 3,417 (0,55), 3,422 (0,63), 3,439 (1,23), 3,444 (1,35), 3,461 (1,06), 3,466 (1,02), 3,512 (0,80), 3,517 (0,93), 3,536 (1,19), 3,541 (1,14), 3,557 (0,59), 3,562 (0,72), 3,605 (1,82), 3,618 (0,72), 3,625 (1,44), 3,630 (1,48), 3,680 (1,27), 3,686 (1,10), 3,704 (1,23), 3,709 (1,99), 3,734 (0,93), 5,378 (6,18), 5,605 (1,10), 7,440 (1,19), 7,680 (4,40), 8,051 (0,72), 8,063 (1,44), 8,075 (0,63), 8,542 (1,86), 8,741 (9,99), 9,105 (0,85), 9,128 (4,36). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,77 min. m/z = 410 $[M+H]^+$.	Intermediario 20; GP G (condiciones A con HATU)

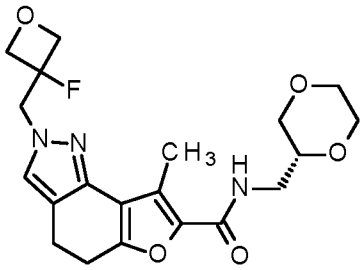
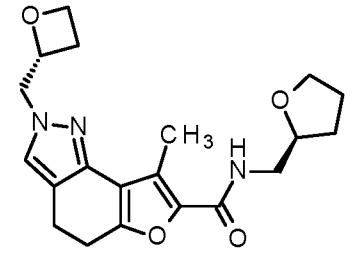
87	 2–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,845 (1,29), 0,863 (3,16), 0,881 (1,88), 1,312 (0,59), 1,331 (0,70), 1,352 (0,82), 1,375 (0,53), 1,395 (0,47), 1,481 (0,47), 1,513 (0,53), 1,534 (0,53), 1,553 (0,82), 1,562 (0,53), 1,570 (0,88), 1,577 (0,64), 1,585 (0,70), 1,599 (0,59), 1,615 (0,47), 1,761 (0,47), 1,782 (0,94), 1,797 (1,35), 1,815 (1,41), 1,833 (1,29), 1,844 (0,76), 1,858 (0,70), 1,862 (0,76), 1,876 (0,53), 2,318 (0,76), 2,470 (16,00), 2,518 (9,67), 2,523 (6,86), 2,633 (1,00), 2,660 (0,76), 2,740 (0,47), 2,758 (0,53), 2,762 (0,47), 2,829 (0,70), 2,848 (2,29), 2,860 (2,93), 2,869 (3,05), 2,882 (2,81), 2,900 (0,64), 3,214 (1,00), 3,219 (1,00), 3,230 (1,99), 3,234 (2,81), 3,245 (1,17), 3,250 (1,17), 3,259 (1,35), 3,263 (1,41), 3,287 (1,58), 3,419 (0,47), 3,440 (0,94), 3,446 (1,00), 3,467 (0,88), 3,473 (0,76), 3,510 (0,70), 3,516 (0,82), 3,539 (0,94), 3,545 (0,94), 3,565 (0,59), 3,572 (0,59), 3,584 (0,70), 3,603 (1,35), 3,620 (2,17), 3,639 (1,11), 3,719 (2,05), 3,734 (0,88), 3,748 (2,23), 3,751 (2,11), 3,766 (1,00), 3,769 (1,05), 3,772 (0,88), 3,787 (0,64), 3,817 (0,41), 3,824 (0,53), 3,829 (0,53), 3,835 (0,47), 3,841 (0,64), 3,929 (0,94), 3,945 (1,41), 3,961 (0,82), 4,036 (0,47), 4,072 (1,70), 4,084 (1,88), 4,088 (1,82), 4,097 (1,58), 7,348 (0,47), 7,461 (4,51), 7,966 (0,64), 7,981 (1,35), 7,996 (0,64), 8,548 (0,59). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 21; GP G (condiciones A con HATU)

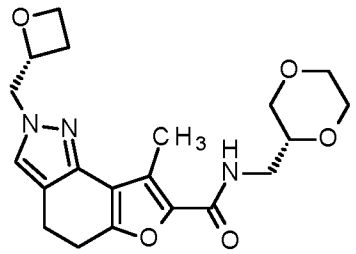
88	 *N*,2–bis[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,74), 0,948 (0,72), 2,470 (16,00), 2,518 (4,16), 2,523 (2,85), 2,831 (0,61), 2,849 (2,29), 2,862 (3,03), 2,871 (3,22), 2,884 (3,03), 2,902 (0,67), 3,164 (0,57), 3,183 (1,87), 3,197 (1,44), 3,207 (1,57), 3,211 (2,00), 3,235 (2,76), 3,247 (0,94), 3,259 (1,42), 3,263 (1,50), 3,282 (0,43), 3,287 (1,39), 3,415 (0,59), 3,422 (0,65), 3,442 (1,63), 3,448 (1,59), 3,469 (1,41), 3,474 (1,31), 3,512 (1,24), 3,516 (1,24), 3,540 (1,78), 3,545 (1,96), 3,566 (0,76), 3,573 (1,11), 3,610 (1,91), 3,615 (2,05), 3,633 (1,46), 3,639 (1,78), 3,654 (0,43), 3,685 (1,22), 3,691 (1,04), 3,714 (3,11), 3,719 (3,61), 3,747 (2,18), 3,753 (1,18), 3,818 (0,44), 3,824 (0,55), 3,829 (0,57), 3,834 (0,52), 3,841 (0,67), 3,848 (0,48), 4,072 (1,79), 4,085 (2,05), 4,089 (2,02), 4,097 (1,72), 7,462 (4,83), 8,045 (0,70), 8,059 (1,50), 8,074 (0,68). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 418 $[M+H]^+$.	Intermediario 21; GP G (condiciones A con HATU)
89	 2–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,553 (0,46), 1,569 (0,67), 1,577 (0,48), 1,585 (0,56), 1,598 (0,41), 1,775 (0,51), 1,782 (0,67), 1,797 (1,16), 1,815 (1,30), 1,832 (1,24), 1,844 (0,68), 1,853 (0,55), 1,858 (0,66), 1,862 (0,78), 1,876 (0,52), 1,879 (0,51), 2,075 (2,92), 2,470 (16,00), 2,518 (3,51), 2,523 (2,43), 2,633 (0,48), 2,829 (0,63), 2,846 (2,29), 2,860 (3,13), 2,869 (3,30), 2,882 (3,02), 2,900 (0,68), 3,214 (1,01), 3,220 (1,01), 3,230 (2,02), 3,235 (2,83), 3,245 (1,15), 3,250 (1,15), 3,259 (1,45), 3,263 (1,37), 3,288 (1,38), 3,419 (0,44), 3,440 (0,93), 3,446 (1,04), 3,468 (0,87), 3,473 (0,81), 3,510 (0,72), 3,516 (0,85), 3,539 (1,00), 3,545 (1,00), 3,565 (0,44), 3,572 (0,61), 3,584 (0,45), 3,600 (0,91), 3,603 (0,96), 3,620 (2,01), 3,639 (1,13), 3,644 (0,83), 3,719 (1,88), 3,725 (1,28), 3,734 (0,74), 3,748 (2,29), 3,751 (2,10), 3,754 (1,77), 3,766 (0,97), 3,769 (0,97), 3,771 (0,78), 3,787 (0,63), 3,817 (0,42), 3,824 (0,53), 3,829 (0,55), 3,834 (0,49), 3,841 (0,67), 3,848 (0,46), 3,929 (0,96), 3,946 (1,43), 3,961 (0,89), 4,072 (1,77), 4,084 (2,02), 4,088 (1,98), 4,097 (1,68), 7,461 (4,72), 7,964 (0,66), 7,979 (1,39), 7,995 (0,64). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,95 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 22; GP G (condiciones A con HATU)

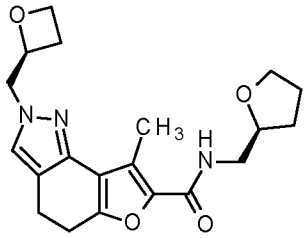
90	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,318 (0,63), 2,470 (16,00), 2,518 (7,91), 2,523 (5,63), 2,679 (0,67), 2,831 (0,56), 2,849 (2,25), 2,861 (2,99), 2,871 (3,16), 2,884 (2,92), 2,902 (0,63), 3,162 (0,56), 3,182 (1,65), 3,197 (1,34), 3,207 (1,51), 3,211 (2,04), 3,218 (0,81), 3,235 (2,99), 3,249 (0,88), 3,259 (1,41), 3,263 (1,37), 3,287 (1,37), 3,415 (0,56), 3,421 (0,60), 3,442 (1,58), 3,448 (1,55), 3,469 (1,37), 3,475 (1,27), 3,512 (1,13), 3,516 (1,13), 3,518 (1,09), 3,540 (1,65), 3,545 (1,83), 3,567 (0,70), 3,573 (0,98), 3,610 (1,83), 3,616 (1,90), 3,633 (1,41), 3,639 (1,69), 3,685 (1,16), 3,691 (0,95), 3,714 (2,92), 3,719 (3,45), 3,747 (2,04), 3,817 (0,42), 3,824 (0,53), 3,829 (0,56), 3,835 (0,49), 3,841 (0,67), 4,072 (1,76), 4,085 (2,00), 4,089 (1,90), 4,097 (1,65), 7,462 (4,64), 8,044 (0,67), 8,059 (1,41), 8,074 (0,67). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 418 $[M+H]^+$.	Intermediario 22; GP G (condiciones A con HATU)
91	 8–metil–2–(oxetan–3–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,550 (0,48), 1,567 (0,65), 1,574 (0,48), 1,583 (0,58), 1,595 (0,41), 1,780 (0,69), 1,795 (1,16), 1,814 (1,34), 1,831 (1,27), 1,842 (0,72), 1,852 (0,62), 1,859 (0,79), 1,874 (0,55), 2,074 (4,15), 2,459 (16,00), 2,518 (7,40), 2,523 (4,97), 2,586 (0,51), 2,821 (0,69), 2,839 (2,50), 2,852 (3,32), 2,861 (3,53), 2,874 (3,12), 2,892 (0,72), 3,210 (1,10), 3,216 (1,06), 3,226 (2,09), 3,231 (1,95), 3,241 (1,16), 3,246 (1,16), 3,357 (0,79), 3,376 (0,96), 3,395 (0,65), 3,582 (0,45), 3,598 (0,93), 3,601 (0,93), 3,619 (1,23), 3,636 (0,69), 3,732 (0,62), 3,749 (1,10), 3,764 (0,93), 3,766 (0,93), 3,785 (0,58), 3,926 (0,93), 3,943 (1,44), 3,958 (0,86), 4,342 (3,84), 4,360 (3,73), 4,402 (2,57), 4,418 (5,31), 4,433 (2,78), 4,620 (3,19), 4,635 (3,29), 4,639 (3,56), 4,655 (2,67), 7,530 (4,45), 7,960 (0,65), 7,974 (1,37), 7,990 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 372 $[M+H]^+$.	Intermediario 23; GP G (condiciones A con HATU)

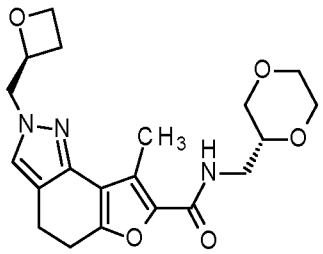
92	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(oxetan–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,46), 0,949 (0,46), 2,459 (16,00), 2,518 (4,36), 2,523 (3,04), 2,771 (0,42), 2,822 (0,61), 2,839 (2,33), 2,841 (2,34), 2,853 (3,10), 2,862 (3,38), 2,876 (3,08), 2,893 (0,72), 3,159 (0,59), 3,180 (1,55), 3,193 (1,44), 3,204 (1,64), 3,209 (2,10), 3,213 (0,92), 3,229 (1,51), 3,233 (1,75), 3,245 (0,92), 3,263 (0,61), 3,357 (0,74), 3,361 (0,63), 3,376 (0,98), 3,391 (0,59), 3,395 (0,65), 3,413 (0,61), 3,420 (0,52), 3,440 (1,07), 3,447 (1,16), 3,468 (0,96), 3,474 (0,90), 3,510 (0,81), 3,516 (0,89), 3,538 (1,11), 3,544 (1,13), 3,565 (0,48), 3,571 (0,76), 3,606 (1,66), 3,611 (1,40), 3,621 (0,65), 3,630 (1,27), 3,636 (1,33), 3,682 (1,18), 3,688 (1,00), 3,711 (2,03), 3,717 (1,73), 3,741 (0,87), 4,343 (3,82), 4,361 (3,75), 4,402 (2,71), 4,418 (5,63), 4,433 (2,95), 4,620 (3,41), 4,635 (3,43), 4,639 (3,86), 4,655 (2,95), 7,530 (4,80), 8,038 (0,66), 8,053 (1,42), 8,068 (0,66). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,81 min. m/z = 388 $[M+H]^+$.	Intermediario 23; GP G (condiciones A con HATU)
93	 8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,165 (12,32), 1,554 (0,41), 1,569 (0,61), 1,576 (0,55), 1,582 (0,49), 1,592 (0,51), 1,778 (0,47), 1,783 (0,47), 1,795 (0,73), 1,798 (0,67), 1,810 (0,69), 1,813 (0,77), 1,826 (0,57), 1,838 (0,51), 1,842 (0,45), 1,846 (0,57), 1,852 (0,65), 1,861 (0,61), 1,874 (0,45), 1,878 (0,41), 2,074 (0,77), 2,368 (0,41), 2,457 (16,00), 2,514 (3,16), 2,518 (3,26), 2,522 (2,65), 2,843 (0,59), 2,858 (2,28), 2,867 (3,18), 2,874 (3,40), 2,884 (3,01), 2,899 (0,65), 3,216 (1,02), 3,221 (1,00), 3,228 (1,87), 3,233 (1,73), 3,240 (1,00), 3,246 (1,04), 3,588 (0,45), 3,604 (0,98), 3,618 (1,12), 3,632 (0,65), 3,737 (0,59), 3,749 (0,88), 3,751 (1,02), 3,763 (1,00), 3,766 (0,83), 3,768 (0,71), 3,780 (0,65), 3,931 (0,96), 3,944 (1,38), 3,956 (0,92), 4,214 (5,05), 4,225 (5,37), 4,259 (6,92), 4,595 (4,36), 4,606 (3,91), 7,527 (4,25), 7,961 (0,63), 7,973 (1,30), 7,985 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,97 min. m/z = 386 $[M+H]^+$.	Intermediario 24; GP G (condiciones A con HATU)

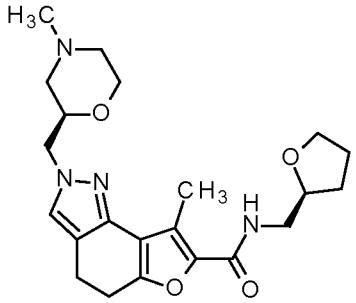
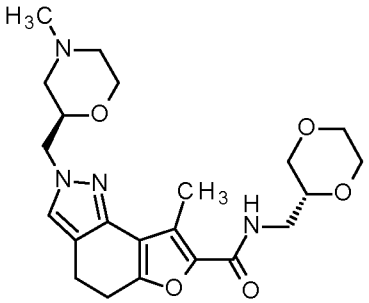
94	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,165 (12,23), 2,368 (0,41), 2,457 (16,00), 2,514 (3,62), 2,518 (3,68), 2,522 (2,98), 2,627 (0,43), 2,844 (0,58), 2,857 (2,16), 2,859 (2,23), 2,869 (3,02), 2,876 (3,28), 2,886 (2,87), 2,900 (0,66), 3,166 (0,66), 3,181 (0,79), 3,186 (1,24), 3,193 (1,35), 3,205 (1,97), 3,209 (1,41), 3,221 (0,66), 3,229 (1,50), 3,233 (1,33), 3,245 (0,84), 3,260 (0,62), 3,425 (0,47), 3,442 (0,99), 3,447 (1,05), 3,464 (0,84), 3,469 (0,77), 3,517 (0,69), 3,521 (0,77), 3,539 (1,01), 3,544 (1,03), 3,561 (0,49), 3,567 (0,64), 3,609 (1,35), 3,622 (0,56), 3,629 (1,29), 3,634 (1,14), 3,684 (1,03), 3,690 (0,90), 3,708 (1,03), 3,713 (1,67), 3,738 (0,75), 4,213 (5,16), 4,225 (5,33), 4,259 (6,77), 4,594 (4,31), 4,606 (4,09), 7,527 (4,16), 8,041 (0,64), 8,053 (1,37), 8,065 (0,62). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,89 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 24; GP G (condiciones A con HATU)
95	 2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (0,46), 1,569 (0,66), 1,576 (0,48), 1,584 (0,55), 1,776 (0,52), 1,781 (0,66), 1,797 (1,17), 1,815 (1,31), 1,832 (1,23), 1,843 (0,69), 1,853 (0,55), 1,858 (0,66), 1,861 (0,77), 1,875 (0,52), 2,074 (5,27), 2,468 (16,00), 2,518 (3,51), 2,523 (2,37), 2,839 (0,52), 2,857 (2,39), 2,858 (2,51), 2,869 (3,77), 2,876 (3,91), 2,888 (3,08), 2,906 (0,52), 3,214 (1,06), 3,219 (1,06), 3,230 (1,99), 3,234 (1,89), 3,245 (1,08), 3,250 (1,11), 3,583 (0,43), 3,599 (0,91), 3,603 (0,88), 3,620 (1,20), 3,638 (0,65), 3,733 (0,60), 3,748 (0,88), 3,751 (1,11), 3,765 (0,91), 3,768 (0,92), 3,786 (0,62), 3,929 (0,94), 3,945 (1,42), 3,961 (0,86), 4,591 (1,31), 4,614 (4,08), 4,642 (1,37), 4,669 (3,22), 4,766 (1,80), 4,788 (1,42), 4,819 (1,77), 4,842 (1,42), 7,525 (3,83), 7,976 (0,66), 7,992 (1,37), 8,006 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,96 min. m/z = 390 $[M+H]^+$.	Intermediario 25; GP G (condiciones A con HATU)

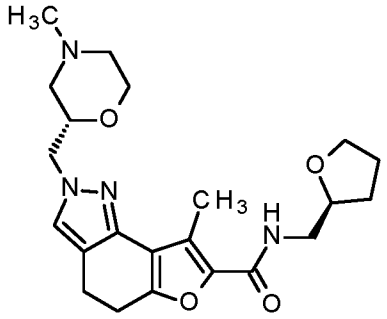
96	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,075 (2,02), 2,468 (16,00), 2,518 (5,30), 2,523 (3,70), 2,839 (0,51), 2,859 (2,32), 2,871 (3,49), 2,878 (3,74), 2,890 (3,01), 2,908 (0,55), 3,162 (0,55), 3,181 (1,81), 3,197 (1,40), 3,206 (1,52), 3,211 (1,97), 3,216 (0,83), 3,234 (1,95), 3,248 (0,85), 3,266 (0,55), 3,421 (0,46), 3,442 (1,01), 3,448 (1,08), 3,469 (0,87), 3,475 (0,85), 3,511 (0,76), 3,517 (0,83), 3,540 (1,03), 3,546 (1,06), 3,566 (0,44), 3,573 (0,69), 3,608 (1,54), 3,624 (0,62), 3,632 (1,33), 3,639 (1,19), 3,684 (1,15), 3,690 (0,94), 3,712 (2,00), 3,719 (1,65), 3,742 (0,83), 4,591 (1,31), 4,615 (3,40), 4,642 (1,38), 4,664 (2,04), 4,669 (3,08), 4,766 (1,77), 4,788 (1,40), 4,818 (1,77), 4,841 (1,45), 7,527 (3,88), 8,055 (0,67), 8,070 (1,40), 8,085 (0,62). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,87 min. m/z = 406 $[M+H]^+$.	Intermediario 25; GP G (condiciones A con HATU)
97	 8–metil–2–[(2R)–oxetan–2–ilmetil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,554 (0,44), 1,570 (0,62), 1,578 (0,46), 1,586 (0,52), 1,777 (0,49), 1,783 (0,65), 1,798 (1,12), 1,817 (1,24), 1,834 (1,18), 1,846 (0,67), 1,855 (0,55), 1,863 (0,75), 1,877 (0,51), 2,324 (0,73), 2,329 (0,99), 2,334 (0,73), 2,397 (0,43), 2,419 (0,54), 2,425 (0,66), 2,430 (0,49), 2,437 (0,45), 2,442 (0,59), 2,447 (0,73), 2,473 (16,00), 2,520 (3,45), 2,525 (2,20), 2,620 (0,51), 2,634 (0,56), 2,640 (0,55), 2,647 (0,46), 2,655 (0,42), 2,662 (0,77), 2,667 (1,01), 2,671 (1,08), 2,676 (0,78), 2,680 (0,42), 2,859 (2,24), 2,870 (4,52), 2,875 (4,03), 2,885 (2,86), 3,216 (1,06), 3,220 (1,04), 3,231 (1,97), 3,236 (1,90), 3,246 (1,06), 3,251 (1,12), 3,585 (0,42), 3,601 (0,85), 3,605 (0,85), 3,622 (1,15), 3,639 (0,63), 3,735 (0,59), 3,750 (0,84), 3,752 (1,02), 3,767 (0,86), 3,770 (0,86), 3,788 (0,57), 3,930 (0,90), 3,947 (1,37), 3,962 (0,83), 4,241 (0,55), 4,252 (0,60), 4,277 (1,53), 4,288 (1,54), 4,307 (2,04), 4,323 (2,45), 4,330 (0,82), 4,337 (0,88), 4,344 (1,57), 4,359 (1,24), 4,460 (0,64), 4,474 (0,67), 4,478 (0,83), 4,481 (0,89), 4,492 (0,73), 4,495 (0,76), 4,499 (0,72), 4,513 (0,52), 4,955 (0,63), 4,966 (0,61), 4,970 (0,73), 4,974 (0,66), 4,985 (0,58), 7,498 (4,43), 7,967 (0,61), 7,983 (1,26), 7,997 (0,59). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,91 min. m/z = 372 $[M+H]^+$.	Intermediario 26; GP G (condiciones A con HATU)

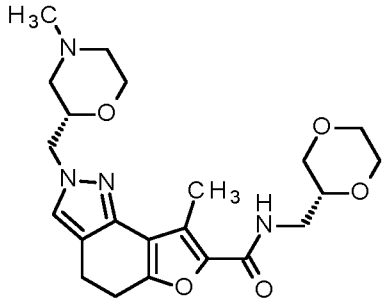
98	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2R)–oxetan–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,320 (0,43), 2,324 (0,96), 2,329 (1,33), 2,334 (0,99), 2,338 (0,48), 2,397 (0,47), 2,402 (0,40), 2,407 (0,45), 2,414 (0,40), 2,419 (0,56), 2,425 (0,72), 2,430 (0,52), 2,436 (0,49), 2,442 (0,63), 2,447 (0,78), 2,473 (16,00), 2,520 (7,23), 2,525 (4,50), 2,620 (0,60), 2,634 (0,63), 2,640 (0,61), 2,647 (0,51), 2,655 (0,48), 2,662 (0,91), 2,666 (1,29), 2,671 (1,42), 2,676 (1,05), 2,680 (0,57), 2,841 (0,43), 2,860 (2,36), 2,872 (4,67), 2,876 (3,98), 2,887 (2,95), 2,905 (0,46), 3,165 (0,55), 3,184 (1,80), 3,199 (1,43), 3,208 (1,54), 3,212 (1,86), 3,233 (1,50), 3,236 (1,74), 3,248 (0,91), 3,266 (0,57), 3,416 (0,42), 3,422 (0,50), 3,443 (1,03), 3,450 (1,14), 3,471 (0,92), 3,477 (0,89), 3,514 (0,79), 3,519 (0,87), 3,542 (1,05), 3,548 (1,09), 3,569 (0,45), 3,574 (0,70), 3,610 (1,59), 3,625 (0,66), 3,634 (1,37), 3,639 (1,28), 3,686 (1,15), 3,692 (0,99), 3,715 (1,98), 3,720 (1,67), 3,743 (0,86), 4,241 (0,59), 4,253 (0,65), 4,277 (1,56), 4,288 (1,65), 4,308 (1,83), 4,323 (2,05), 4,328 (1,02), 4,336 (0,96), 4,344 (1,63), 4,359 (1,17), 4,460 (0,67), 4,474 (0,71), 4,477 (0,91), 4,480 (0,95), 4,492 (0,77), 4,495 (0,83), 4,499 (0,80), 4,513 (0,56), 4,955 (0,66), 4,966 (0,66), 4,970 (0,79), 4,974 (0,74), 4,985 (0,64), 4,989 (0,40), 7,499 (4,71), 8,047 (0,64), 8,062 (1,40), 8,077 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,83 min. m/z = 388 $[M+H]^+$.	Intermediario 26; GP G (condiciones A con HATU)

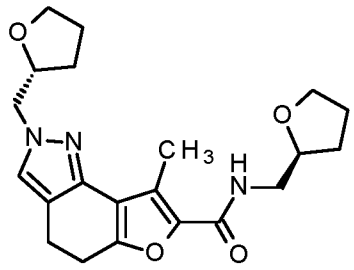
99	 8–metil–2–[(2S)–oxetan–2–ilmetil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,555 (0,43), 1,571 (0,61), 1,579 (0,45), 1,587 (0,55), 1,777 (0,50), 1,783 (0,67), 1,798 (1,12), 1,816 (1,25), 1,834 (1,19), 1,845 (0,66), 1,855 (0,55), 1,863 (0,75), 1,877 (0,51), 2,320 (0,54), 2,398 (0,40), 2,420 (0,53), 2,426 (0,64), 2,431 (0,45), 2,437 (0,40), 2,442 (0,54), 2,447 (0,68), 2,472 (16,00), 2,520 (6,06), 2,525 (3,97), 2,619 (0,49), 2,634 (0,54), 2,640 (0,54), 2,647 (0,42), 2,655 (0,42), 2,662 (0,98), 2,859 (2,22), 2,870 (4,53), 2,875 (4,12), 2,885 (2,91), 3,215 (0,94), 3,222 (0,97), 3,230 (1,76), 3,237 (1,69), 3,245 (0,98), 3,253 (0,99), 3,585 (0,41), 3,601 (0,84), 3,605 (0,83), 3,622 (1,15), 3,640 (0,62), 3,735 (0,58), 3,752 (1,02), 3,768 (0,87), 3,770 (0,87), 3,788 (0,57), 3,930 (0,90), 3,946 (1,33), 3,962 (0,84), 4,241 (0,56), 4,252 (0,60), 4,276 (1,53), 4,288 (1,61), 4,308 (1,92), 4,322 (2,27), 4,329 (0,83), 4,336 (0,90), 4,344 (1,64), 4,359 (1,30), 4,460 (0,65), 4,474 (0,68), 4,477 (0,85), 4,481 (0,90), 4,492 (0,75), 4,495 (0,78), 4,499 (0,73), 4,513 (0,52), 4,955 (0,63), 4,966 (0,61), 4,970 (0,74), 4,974 (0,68), 4,985 (0,58), 7,498 (4,56), 7,966 (0,59), 7,982 (1,27), 7,997 (0,58). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,91 min. m/z = 372 $[M+H]^+$.	Intermediario 27; GP G (condiciones A con HATU)

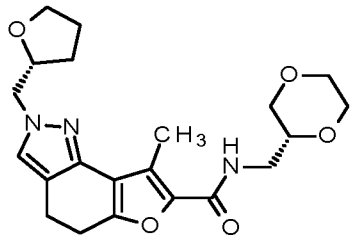
100	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2S)–oxetan–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,324 (0,84), 2,329 (1,19), 2,334 (0,85), 2,397 (0,42), 2,419 (0,52), 2,425 (0,65), 2,430 (0,48), 2,436 (0,42), 2,442 (0,56), 2,447 (0,70), 2,473 (16,00), 2,520 (4,46), 2,525 (2,91), 2,619 (0,53), 2,634 (0,56), 2,640 (0,56), 2,647 (0,45), 2,655 (0,43), 2,662 (0,82), 2,667 (1,16), 2,671 (1,28), 2,676 (0,91), 2,681 (0,47), 2,859 (2,33), 2,871 (4,57), 2,877 (3,93), 2,887 (2,96), 2,905 (0,42), 3,163 (0,57), 3,184 (1,49), 3,197 (1,36), 3,208 (1,54), 3,213 (1,95), 3,220 (0,76), 3,236 (2,21), 3,251 (0,83), 3,269 (0,58), 3,423 (0,47), 3,444 (0,99), 3,450 (1,08), 3,471 (0,89), 3,477 (0,85), 3,513 (0,75), 3,519 (0,81), 3,541 (1,03), 3,548 (1,07), 3,568 (0,44), 3,574 (0,69), 3,609 (1,57), 3,625 (0,60), 3,633 (1,29), 3,640 (1,24), 3,686 (1,12), 3,692 (0,94), 3,715 (1,95), 3,721 (1,62), 3,744 (0,82), 4,241 (0,58), 4,253 (0,62), 4,277 (1,55), 4,288 (1,63), 4,308 (1,87), 4,323 (2,12), 4,329 (0,93), 4,336 (0,92), 4,344 (1,65), 4,360 (1,24), 4,460 (0,66), 4,474 (0,69), 4,477 (0,87), 4,481 (0,90), 4,492 (0,76), 4,495 (0,79), 4,499 (0,75), 4,513 (0,53), 4,955 (0,65), 4,966 (0,64), 4,970 (0,76), 4,974 (0,69), 4,985 (0,61), 7,499 (4,64), 8,046 (0,64), 8,061 (1,38), 8,075 (0,63). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,83 min. m/z = 388 $[M+H]^+$.	Intermediario 27; GP G (condiciones A con HATU)

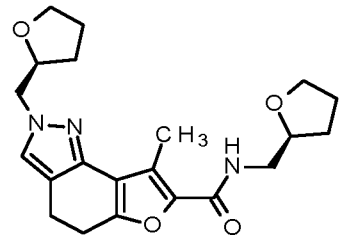
101	 8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,504 (0,51), 1,553 (0,44), 1,569 (0,57), 1,577 (0,44), 1,585 (0,51), 1,722 (0,76), 1,749 (1,14), 1,775 (1,14), 1,781 (0,83), 1,797 (1,14), 1,815 (1,27), 1,832 (1,21), 1,844 (0,70), 1,853 (0,57), 1,862 (0,83), 1,876 (0,51), 1,936 (0,44), 1,957 (0,83), 1,964 (0,83), 1,985 (0,57), 1,992 (0,57), 2,156 (11,37), 2,170 (1,02), 2,318 (1,14), 2,469 (16,00), 2,518 (14,79), 2,523 (10,03), 2,547 (1,21), 2,575 (0,76), 2,635 (0,76), 2,782 (1,08), 2,828 (0,57), 2,846 (2,22), 2,858 (2,79), 2,867 (2,98), 2,881 (2,73), 2,898 (0,63), 3,214 (0,89), 3,220 (0,89), 3,229 (1,65), 3,235 (1,59), 3,244 (0,89), 3,250 (0,95), 3,422 (0,44), 3,428 (0,57), 3,449 (1,02), 3,456 (1,02), 3,478 (0,57), 3,483 (0,44), 3,600 (0,89), 3,620 (1,21), 3,638 (0,63), 3,734 (0,63), 3,754 (1,90), 3,766 (1,33), 3,769 (1,40), 3,777 (1,14), 3,786 (1,33), 3,929 (0,89), 3,945 (1,33), 3,961 (0,83), 4,083 (2,86), 4,098 (2,79), 7,457 (4,32), 7,962 (0,63), 7,977 (1,33), 7,991 (0,63), 8,463 (0,44), 8,552 (0,76). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 415 $[M+H]^+$.	Intermediario 28; GP G (condiciones A con HATU)
102	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (2,38), 0,935 (0,71), 0,948 (2,38), 0,953 (0,40), 1,352 (0,48), 1,721 (0,71), 1,748 (1,03), 1,774 (0,79), 1,936 (0,40), 1,957 (0,79), 1,964 (0,79), 1,985 (0,55), 2,155 (11,33), 2,170 (1,19), 2,318 (1,43), 2,469 (16,00), 2,518 (15,37), 2,523 (11,25), 2,543 (1,98), 2,573 (0,63), 2,635 (0,71), 2,754 (1,19), 2,782 (1,35), 2,829 (0,48), 2,847 (1,98), 2,859 (2,61), 2,869 (2,85), 2,883 (2,61), 2,900 (0,55), 3,162 (0,48), 3,182 (1,50), 3,196 (1,19), 3,207 (1,35), 3,211 (1,74), 3,218 (0,71), 3,235 (1,90), 3,249 (0,79), 3,268 (0,63), 3,283 (0,40), 3,422 (0,87), 3,428 (0,63), 3,442 (1,03), 3,449 (1,82), 3,456 (1,11), 3,469 (0,95), 3,476 (1,19), 3,512 (0,71), 3,518 (0,79), 3,540 (1,03), 3,547 (0,95), 3,567 (0,48), 3,573 (0,71), 3,608 (1,35), 3,633 (1,19), 3,638 (1,11), 3,684 (1,03), 3,691 (0,87), 3,713 (1,74), 3,748 (1,03), 3,753 (1,27), 3,784 (1,11), 4,085 (2,77), 4,099 (2,69), 7,459 (4,20), 8,041 (0,63), 8,056 (1,35), 8,071 (0,63), 8,464 (0,55), 8,551 (0,71). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 431 $[M+H]^+$.	Intermediario 28; GP G (condiciones A con HATU)

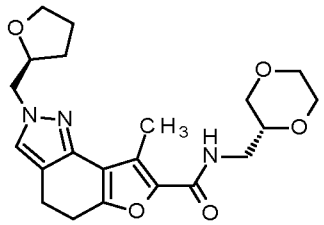
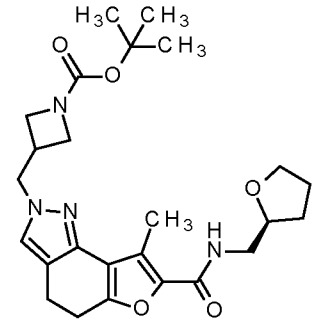
103	 8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,553 (0,47), 1,569 (0,68), 1,577 (0,50), 1,586 (0,57), 1,593 (0,42), 1,721 (0,81), 1,749 (1,17), 1,775 (1,15), 1,782 (0,73), 1,797 (1,15), 1,815 (1,28), 1,832 (1,25), 1,844 (0,68), 1,853 (0,55), 1,858 (0,65), 1,862 (0,76), 1,876 (0,52), 1,936 (0,47), 1,956 (0,86), 1,964 (0,86), 1,985 (0,52), 1,992 (0,44), 2,155 (12,45), 2,318 (0,50), 2,323 (1,10), 2,327 (1,57), 2,332 (1,10), 2,336 (0,47), 2,469 (16,00), 2,518 (5,22), 2,523 (3,78), 2,546 (0,76), 2,574 (0,70), 2,635 (0,84), 2,665 (1,75), 2,669 (1,88), 2,673 (1,17), 2,678 (0,50), 2,827 (0,63), 2,846 (2,27), 2,858 (2,98), 2,867 (3,21), 2,881 (2,95), 2,898 (0,65), 3,214 (1,04), 3,219 (1,02), 3,230 (1,98), 3,234 (1,91), 3,245 (1,04), 3,249 (1,12), 3,422 (0,44), 3,428 (0,57), 3,450 (1,02), 3,456 (1,02), 3,478 (0,60), 3,483 (0,47), 3,584 (0,42), 3,600 (0,86), 3,603 (0,89), 3,620 (1,20), 3,638 (0,65), 3,734 (0,65), 3,751 (1,91), 3,754 (1,93), 3,760 (1,33), 3,766 (1,38), 3,769 (1,44), 3,778 (1,20), 3,786 (1,38), 3,929 (0,94), 3,945 (1,44), 3,960 (0,89), 4,083 (3,11), 4,098 (3,00), 7,457 (4,49), 7,962 (0,65), 7,977 (1,41), 7,993 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 415 $[M+H]^+$.	Intermediario 29; GP G (condiciones A con HATU)

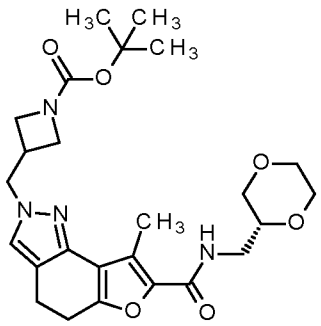
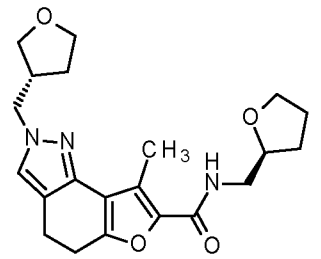
104	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (1,04), 0,948 (1,04), 1,721 (0,75), 1,748 (1,04), 1,774 (0,81), 1,936 (0,43), 1,956 (0,81), 1,964 (0,84), 1,984 (0,52), 1,992 (0,43), 2,155 (12,28), 2,169 (0,46), 2,318 (0,55), 2,322 (1,18), 2,327 (1,70), 2,332 (1,24), 2,336 (0,55), 2,469 (16,00), 2,518 (7,24), 2,523 (5,02), 2,543 (1,27), 2,575 (0,66), 2,635 (0,84), 2,665 (1,87), 2,669 (2,08), 2,673 (1,30), 2,678 (0,58), 2,829 (0,55), 2,846 (2,08), 2,860 (2,65), 2,869 (3,08), 2,882 (2,80), 2,900 (0,63), 3,164 (0,52), 3,182 (1,79), 3,198 (1,35), 3,206 (1,50), 3,211 (1,85), 3,231 (1,38), 3,235 (1,64), 3,247 (0,86), 3,265 (0,55), 3,415 (0,40), 3,422 (0,86), 3,428 (0,61), 3,442 (1,07), 3,449 (1,96), 3,456 (1,10), 3,469 (0,95), 3,476 (1,24), 3,483 (0,52), 3,512 (0,75), 3,518 (0,84), 3,540 (1,01), 3,547 (1,04), 3,567 (0,43), 3,573 (0,69), 3,608 (1,47), 3,623 (0,58), 3,632 (1,27), 3,639 (1,18), 3,685 (1,10), 3,691 (0,92), 3,713 (1,90), 3,719 (1,59), 3,748 (1,12), 3,753 (1,33), 3,760 (1,24), 3,769 (0,58), 3,778 (1,07), 3,784 (1,15), 4,084 (3,03), 4,099 (2,91), 7,459 (4,47), 8,042 (0,66), 8,057 (1,44), 8,072 (0,66). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,85 min. m/z = 431 $[M+H]^+$.	Intermediario 29; GP G (condiciones A con HATU)

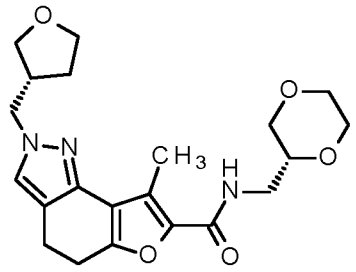
105	 8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,553 (0,60), 1,570 (0,87), 1,573 (0,78), 1,585 (0,89), 1,591 (0,83), 1,600 (0,74), 1,615 (0,49), 1,622 (0,60), 1,753 (0,69), 1,770 (2,25), 1,775 (0,87), 1,782 (0,96), 1,787 (2,86), 1,796 (1,34), 1,806 (1,92), 1,815 (1,36), 1,823 (0,89), 1,832 (1,23), 1,843 (0,67), 1,853 (0,54), 1,861 (0,78), 1,876 (0,51), 1,878 (0,51), 1,886 (0,51), 1,903 (0,65), 1,917 (0,58), 1,934 (0,78), 1,950 (0,62), 2,318 (0,42), 2,470 (16,00), 2,518 (5,13), 2,523 (3,62), 2,828 (0,49), 2,848 (2,34), 2,858 (3,46), 2,866 (3,75), 2,878 (3,03), 2,897 (0,51), 3,214 (1,03), 3,219 (1,03), 3,229 (1,94), 3,234 (1,87), 3,244 (1,03), 3,249 (1,07), 3,584 (0,42), 3,596 (0,76), 3,599 (0,96), 3,603 (0,91), 3,613 (1,41), 3,616 (1,52), 3,620 (1,32), 3,633 (1,70), 3,638 (0,78), 3,650 (0,71), 3,724 (0,78), 3,734 (0,67), 3,741 (1,70), 3,744 (0,87), 3,748 (0,98), 3,751 (1,16), 3,757 (1,14), 3,761 (1,36), 3,766 (0,98), 3,769 (0,96), 3,777 (0,65), 3,786 (0,65), 3,929 (0,91), 3,944 (1,41), 3,960 (0,87), 4,038 (0,69), 4,054 (1,12), 4,074 (1,72), 4,088 (1,27), 4,098 (2,16), 4,104 (0,58), 4,111 (0,67), 4,121 (1,14), 4,124 (1,14), 4,130 (1,12), 4,140 (0,47), 7,463 (4,66), 7,959 (0,62), 7,974 (1,34), 7,989 (0,62). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,00 min. m/z = 386 $[M+H]^+$.	Intermediario 30; GP G (condiciones A con HATU)

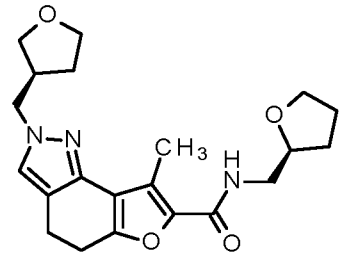
106	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,41), 0,948 (0,41), 1,573 (0,49), 1,589 (0,56), 1,601 (0,51), 1,605 (0,48), 1,622 (0,58), 1,752 (0,59), 1,769 (2,11), 1,786 (2,63), 1,805 (1,69), 1,822 (0,66), 1,903 (0,60), 1,917 (0,54), 1,933 (0,78), 1,950 (0,65), 2,470 (16,00), 2,518 (2,48), 2,523 (1,67), 2,829 (0,53), 2,847 (2,30), 2,860 (3,47), 2,867 (3,73), 2,879 (3,09), 2,898 (0,57), 3,163 (0,56), 3,182 (1,85), 3,197 (1,42), 3,206 (1,54), 3,211 (1,99), 3,231 (1,50), 3,235 (1,77), 3,247 (0,86), 3,266 (0,54), 3,421 (0,47), 3,442 (1,00), 3,448 (1,11), 3,469 (0,90), 3,475 (0,86), 3,512 (0,78), 3,518 (0,87), 3,540 (1,04), 3,547 (1,07), 3,567 (0,43), 3,573 (0,70), 3,596 (0,85), 3,608 (1,61), 3,613 (2,31), 3,623 (0,70), 3,633 (2,99), 3,638 (1,34), 3,650 (0,91), 3,685 (1,14), 3,691 (0,95), 3,713 (1,95), 3,719 (1,65), 3,740 (2,35), 3,757 (0,95), 3,760 (1,29), 3,777 (0,57), 4,038 (0,72), 4,055 (1,11), 4,074 (1,71), 4,088 (1,26), 4,098 (2,17), 4,104 (0,63), 4,111 (0,69), 4,121 (1,09), 4,124 (1,08), 4,130 (1,11), 4,140 (0,47), 7,464 (4,73), 8,038 (0,66), 8,053 (1,41), 8,068 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 30; GP G (condiciones A con HATU)

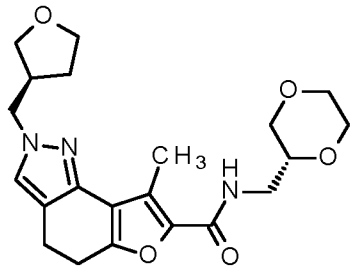
107	 8–metil–*N*,2–bis[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,553 (0,61), 1,562 (0,40), 1,570 (0,92), 1,577 (0,61), 1,585 (0,83), 1,592 (0,77), 1,600 (0,78), 1,605 (0,60), 1,608 (0,43), 1,615 (0,53), 1,622 (0,62), 1,752 (0,68), 1,769 (2,23), 1,775 (0,83), 1,782 (0,99), 1,786 (2,83), 1,796 (1,32), 1,799 (1,21), 1,806 (1,93), 1,815 (1,37), 1,822 (0,92), 1,832 (1,24), 1,844 (0,67), 1,853 (0,54), 1,858 (0,63), 1,861 (0,77), 1,876 (0,53), 1,878 (0,51), 1,886 (0,55), 1,903 (0,67), 1,917 (0,58), 1,933 (0,77), 1,950 (0,64), 2,470 (16,00), 2,518 (2,86), 2,523 (1,94), 2,828 (0,49), 2,848 (2,39), 2,858 (3,44), 2,865 (3,66), 2,878 (2,99), 2,896 (0,52), 3,213 (1,00), 3,219 (1,00), 3,228 (1,87), 3,235 (1,77), 3,244 (1,02), 3,250 (1,06), 3,584 (0,43), 3,596 (0,76), 3,599 (0,97), 3,603 (0,91), 3,613 (1,41), 3,616 (1,50), 3,620 (1,32), 3,633 (1,75), 3,638 (0,78), 3,650 (0,74), 3,724 (0,77), 3,734 (0,68), 3,740 (1,75), 3,744 (0,85), 3,748 (0,97), 3,751 (1,17), 3,757 (1,18), 3,760 (1,39), 3,766 (0,98), 3,769 (0,97), 3,771 (0,76), 3,777 (0,66), 3,786 (0,64), 3,928 (0,92), 3,944 (1,43), 3,960 (0,86), 4,038 (0,69), 4,054 (1,10), 4,074 (1,73), 4,088 (1,27), 4,098 (2,20), 4,104 (0,56), 4,111 (0,67), 4,123 (1,17), 4,130 (1,12), 4,140 (0,47), 7,463 (4,55), 7,959 (0,63), 7,974 (1,33), 7,989 (0,62). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,00 min. m/z = 386 $[M+H]^+$.	Intermediario 31; GP G (condiciones A con HATU)

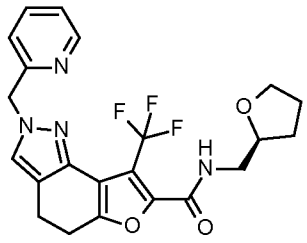
108	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,573 (0,46), 1,589 (0,54), 1,601 (0,48), 1,605 (0,45), 1,622 (0,55), 1,753 (0,57), 1,769 (2,00), 1,786 (2,48), 1,806 (1,61), 1,822 (0,63), 1,903 (0,57), 1,917 (0,52), 1,934 (0,75), 1,950 (0,61), 2,470 (16,00), 2,518 (4,39), 2,523 (3,12), 2,829 (0,50), 2,849 (2,30), 2,860 (3,16), 2,867 (3,50), 2,879 (2,88), 2,898 (0,52), 3,162 (0,55), 3,182 (1,59), 3,196 (1,36), 3,206 (1,46), 3,211 (1,98), 3,217 (0,79), 3,235 (1,77), 3,248 (0,82), 3,266 (0,55), 3,422 (0,45), 3,442 (0,95), 3,448 (1,04), 3,469 (0,84), 3,475 (0,80), 3,511 (0,75), 3,517 (0,84), 3,540 (1,00), 3,546 (1,04), 3,566 (0,41), 3,573 (0,68), 3,596 (0,80), 3,608 (1,55), 3,613 (2,29), 3,623 (0,64), 3,633 (2,75), 3,638 (1,32), 3,650 (0,86), 3,685 (1,07), 3,691 (0,89), 3,713 (1,86), 3,719 (1,59), 3,723 (1,11), 3,740 (2,27), 3,757 (0,91), 3,760 (1,25), 3,777 (0,54), 4,038 (0,70), 4,055 (1,07), 4,074 (1,63), 4,088 (1,21), 4,098 (2,07), 4,104 (0,59), 4,111 (0,66), 4,121 (1,04), 4,124 (1,05), 4,130 (1,05), 4,140 (0,45), 7,464 (4,64), 8,038 (0,63), 8,053 (1,36), 8,069 (0,61). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 31; GP G (condiciones A con HATU)
109	 3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,352 (16,00), 1,362 (1,66), 1,384 (0,80), 1,814 (0,44), 1,831 (0,40), 2,468 (5,19), 2,518 (3,21), 2,523 (2,18), 2,841 (0,76), 2,853 (1,03), 2,862 (1,12), 2,874 (0,95), 3,227 (0,63), 3,231 (0,60), 3,619 (0,41), 3,943 (0,48), 4,249 (0,93), 4,267 (0,90), 7,554 (1,43), 7,976 (0,48). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,15 min. m/z = 471 $[M+H]^+$.	Intermediario 32; GP G (condiciones A con HATU)

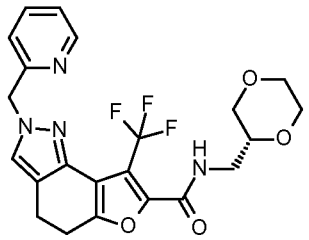
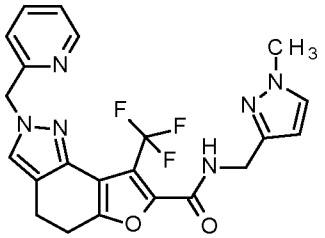
110	 3–[(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,48), 0,948 (0,49), 1,339 (0,44), 1,352 (16,00), 1,362 (1,21), 2,468 (5,30), 2,518 (4,27), 2,523 (2,99), 2,843 (0,75), 2,855 (1,01), 2,864 (1,10), 2,876 (0,95), 3,180 (0,51), 3,194 (0,46), 3,205 (0,51), 3,209 (0,70), 3,233 (0,59), 3,606 (0,53), 3,630 (0,44), 3,637 (0,46), 3,682 (0,70), 3,689 (0,57), 3,712 (0,70), 3,717 (0,60), 4,249 (0,93), 4,268 (0,92), 7,556 (1,45), 8,055 (0,49). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,08 min. m/z = 485 $[M–H]^-$.	Intermediario 32; GP G (condiciones A con HATU)
111	 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,555 (0,52), 1,567 (0,76), 1,570 (0,80), 1,586 (1,06), 1,598 (1,15), 1,615 (1,05), 1,632 (0,62), 1,777 (0,55), 1,783 (0,74), 1,799 (1,28), 1,817 (1,48), 1,834 (1,34), 1,846 (0,77), 1,855 (0,63), 1,862 (0,86), 1,869 (0,40), 1,880 (0,87), 1,895 (0,75), 1,900 (1,00), 1,907 (0,40), 1,915 (0,92), 1,921 (0,58), 1,925 (0,50), 1,931 (0,65), 1,945 (0,56), 2,324 (0,60), 2,329 (0,84), 2,333 (0,61), 2,474 (16,00), 2,520 (3,69), 2,525 (2,32), 2,597 (0,77), 2,666 (1,11), 2,671 (1,32), 2,675 (0,87), 2,686 (0,76), 2,704 (0,57), 2,832 (0,73), 2,850 (2,69), 2,863 (3,64), 2,871 (3,91), 2,884 (3,17), 2,901 (0,71), 3,215 (1,12), 3,220 (1,14), 3,231 (2,17), 3,235 (2,12), 3,246 (1,24), 3,250 (1,26), 3,467 (1,17), 3,481 (1,18), 3,489 (1,48), 3,502 (1,40), 3,585 (0,60), 3,596 (0,74), 3,605 (1,16), 3,616 (1,66), 3,622 (1,52), 3,634 (1,52), 3,639 (1,03), 3,645 (1,63), 3,653 (0,91), 3,663 (1,72), 3,667 (1,49), 3,684 (1,18), 3,734 (1,08), 3,753 (2,48), 3,767 (2,16), 3,773 (1,47), 3,788 (1,14), 3,931 (1,01), 3,947 (1,53), 3,962 (0,93), 4,030 (2,50), 4,047 (2,64), 7,537 (4,72), 7,962 (0,73), 7,977 (1,49), 7,992 (0,69). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,11 min. m/z = 386 $[M+H]^+$.	Intermediario 33; GP G (condiciones A con HATU)

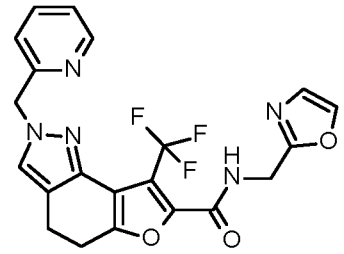
112	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,584 (0,44), 1,598 (0,66), 1,617 (0,70), 1,632 (0,55), 1,900 (0,61), 1,914 (0,68), 1,920 (0,47), 1,931 (0,58), 1,945 (0,52), 2,324 (0,59), 2,329 (0,79), 2,334 (0,57), 2,475 (16,00), 2,520 (2,94), 2,525 (1,90), 2,545 (0,44), 2,667 (1,05), 2,671 (1,21), 2,676 (0,79), 2,681 (0,62), 2,686 (0,68), 2,704 (0,51), 2,756 (0,46), 2,833 (0,65), 2,851 (2,44), 2,864 (3,31), 2,872 (3,55), 2,885 (3,01), 2,903 (0,67), 3,164 (0,57), 3,184 (1,72), 3,198 (1,45), 3,208 (1,56), 3,213 (2,13), 3,218 (0,93), 3,236 (1,85), 3,249 (0,88), 3,268 (0,57), 3,423 (0,47), 3,444 (1,04), 3,450 (1,12), 3,467 (1,34), 3,471 (1,11), 3,477 (1,13), 3,481 (1,38), 3,489 (1,47), 3,503 (1,37), 3,514 (0,82), 3,519 (0,88), 3,542 (1,08), 3,548 (1,12), 3,569 (0,46), 3,575 (0,72), 3,596 (0,91), 3,616 (2,44), 3,625 (0,74), 3,634 (2,72), 3,640 (1,56), 3,645 (1,80), 3,653 (1,03), 3,663 (1,72), 3,667 (1,46), 3,684 (2,13), 3,692 (1,03), 3,714 (2,06), 3,721 (1,78), 3,733 (0,82), 3,747 (1,48), 3,753 (1,38), 3,767 (1,19), 3,773 (0,63), 3,787 (0,51), 4,028 (2,30), 4,031 (2,33), 4,047 (2,47), 7,538 (4,60), 8,042 (0,68), 8,057 (1,45), 8,072 (0,67). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,03 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 33; GP G (condiciones A con HATU)

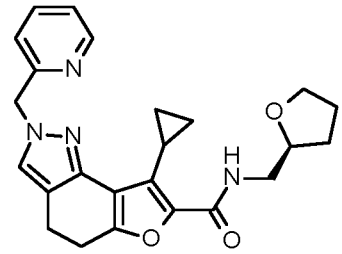
113	 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,556 (0,45), 1,572 (0,67), 1,578 (0,63), 1,591 (0,80), 1,595 (0,64), 1,600 (0,73), 1,609 (0,50), 1,616 (0,72), 1,628 (0,55), 1,781 (0,52), 1,786 (0,50), 1,798 (0,76), 1,800 (0,72), 1,812 (0,73), 1,816 (0,85), 1,833 (0,63), 1,842 (0,57), 1,845 (0,51), 1,849 (0,60), 1,855 (0,70), 1,864 (0,64), 1,872 (0,43), 1,878 (0,50), 1,881 (0,41), 1,889 (0,63), 1,900 (0,40), 1,905 (0,69), 1,916 (0,71), 1,921 (0,45), 1,924 (0,40), 1,929 (0,60), 1,940 (0,56), 2,370 (0,41), 2,474 (16,00), 2,516 (3,32), 2,520 (3,05), 2,523 (2,45), 2,671 (0,50), 2,686 (0,67), 2,700 (0,51), 2,837 (0,64), 2,849 (2,48), 2,861 (2,84), 2,871 (2,97), 2,883 (3,02), 2,897 (0,64), 3,218 (1,05), 3,224 (1,07), 3,230 (1,98), 3,236 (1,83), 3,242 (1,08), 3,248 (1,09), 3,471 (1,18), 3,482 (1,20), 3,488 (1,46), 3,499 (1,38), 3,591 (0,48), 3,604 (1,16), 3,606 (1,11), 3,618 (2,14), 3,634 (1,72), 3,649 (1,68), 3,664 (1,63), 3,667 (1,45), 3,681 (1,22), 3,738 (0,91), 3,749 (1,02), 3,754 (2,31), 3,766 (2,11), 3,770 (1,39), 3,782 (1,08), 3,933 (1,01), 3,947 (1,48), 3,959 (0,95), 4,029 (2,12), 4,032 (2,12), 4,044 (2,23), 4,047 (2,06), 7,537 (4,47), 7,962 (0,71), 7,974 (1,42), 7,986 (0,67). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,95 min. m/z = 386 $[M+H]^+$.	Intermediario 34; GP G (condiciones A con HATU)

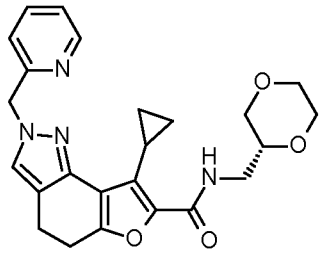
114	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,589 (0,42), 1,601 (0,65), 1,616 (0,68), 1,628 (0,52), 1,904 (0,59), 1,916 (0,67), 1,920 (0,45), 1,929 (0,57), 1,940 (0,54), 2,474 (16,00), 2,516 (2,23), 2,520 (2,03), 2,523 (1,64), 2,671 (0,50), 2,686 (0,64), 2,701 (0,49), 2,757 (0,48), 2,787 (0,51), 2,838 (0,59), 2,850 (2,36), 2,862 (2,62), 2,873 (2,73), 2,884 (2,78), 2,896 (0,59), 3,169 (0,67), 3,184 (0,82), 3,189 (1,26), 3,196 (1,41), 3,209 (1,93), 3,212 (1,42), 3,223 (0,70), 3,232 (1,59), 3,236 (1,36), 3,248 (0,88), 3,263 (0,66), 3,423 (0,41), 3,428 (0,50), 3,445 (1,05), 3,451 (1,12), 3,468 (1,02), 3,471 (1,59), 3,481 (1,22), 3,488 (1,46), 3,498 (1,33), 3,519 (0,72), 3,524 (0,84), 3,542 (1,06), 3,547 (1,11), 3,563 (0,57), 3,568 (0,73), 3,602 (0,92), 3,618 (2,18), 3,625 (0,72), 3,632 (2,69), 3,649 (1,97), 3,663 (1,68), 3,666 (1,44), 3,680 (1,22), 3,689 (1,16), 3,694 (1,00), 3,717 (1,85), 3,738 (1,36), 3,749 (0,86), 3,754 (1,26), 3,765 (1,23), 3,770 (0,63), 3,781 (0,54), 4,029 (2,01), 4,033 (2,03), 4,044 (2,13), 4,048 (1,95), 7,537 (4,37), 8,041 (0,67), 8,053 (1,41), 8,065 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,87 min. m/z = 402 $[M+H]^+$.	Intermediario 34; GP G (condiciones A con HATU)

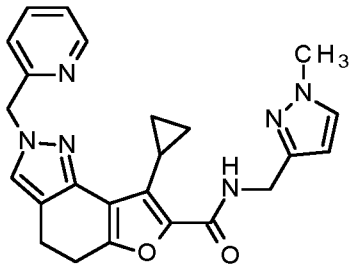
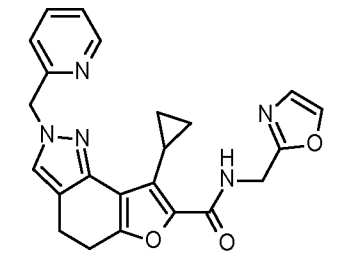
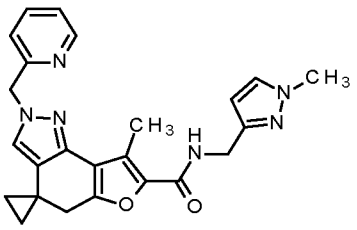
115	 2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,933 (3,11), 0,937 (0,93), 0,950 (3,17), 0,954 (0,48), 1,540 (1,10), 1,543 (1,05), 1,553 (0,88), 1,556 (0,98), 1,560 (1,57), 1,568 (1,46), 1,576 (1,20), 1,584 (0,96), 1,589 (1,38), 1,606 (0,88), 1,773 (0,73), 1,779 (0,54), 1,788 (1,31), 1,794 (1,67), 1,809 (3,02), 1,827 (2,97), 1,841 (1,47), 1,845 (1,94), 1,861 (1,65), 1,866 (0,90), 1,870 (1,12), 1,878 (1,26), 1,883 (1,12), 1,889 (1,49), 1,900 (0,96), 1,904 (1,11), 1,907 (1,12), 1,911 (1,03), 1,921 (0,84), 1,925 (0,72), 1,928 (0,77), 1,942 (0,50), 2,521 (1,53), 2,525 (0,99), 2,872 (1,16), 2,878 (1,27), 2,889 (1,90), 2,896 (5,95), 2,913 (5,18), 2,932 (0,60), 2,944 (5,64), 2,947 (5,37), 2,962 (7,25), 2,971 (2,05), 2,980 (1,63), 2,987 (1,48), 3,255 (4,67), 3,271 (9,18), 3,285 (4,82), 3,598 (1,06), 3,614 (2,18), 3,617 (2,45), 3,634 (2,94), 3,652 (1,73), 3,741 (1,44), 3,757 (2,61), 3,762 (1,75), 3,774 (2,52), 3,777 (2,23), 3,779 (1,92), 3,795 (1,51), 3,920 (0,70), 3,936 (2,17), 3,952 (3,64), 3,967 (2,29), 3,983 (0,53), 5,395 (16,00), 7,073 (4,20), 7,093 (4,39), 7,294 (2,04), 7,297 (2,10), 7,306 (2,14), 7,309 (2,29), 7,313 (2,45), 7,316 (2,17), 7,325 (2,35), 7,328 (2,21), 7,683 (10,56), 7,755 (2,55), 7,759 (2,67), 7,774 (4,44), 7,778 (4,46), 7,793 (2,25), 7,798 (2,19), 8,531 (2,64), 8,534 (3,06), 8,536 (3,05), 8,538 (2,75), 8,543 (2,71), 8,546 (3,14), 8,548 (2,90), 8,550 (2,60), 8,701 (1,55), 8,716 (3,28), 8,730 (1,54). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,03 min. m/z = 445 $[M–H]^-$.	Intermediario 35; GP G (condiciones A con HATU)

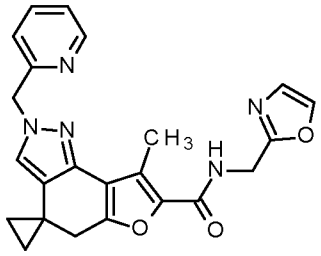
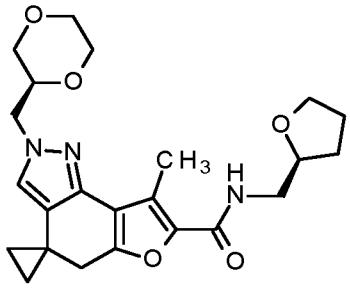
116	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,933 (1,04), 0,950 (1,03), 2,077 (2,72), 2,521 (1,33), 2,525 (0,86), 2,873 (1,27), 2,878 (1,36), 2,890 (2,09), 2,897 (5,95), 2,914 (5,08), 2,948 (5,43), 2,950 (5,29), 2,965 (7,34), 2,974 (2,20), 2,984 (1,65), 2,990 (1,54), 3,189 (0,74), 3,198 (2,95), 3,204 (1,47), 3,222 (4,51), 3,226 (4,28), 3,238 (3,86), 3,250 (5,98), 3,265 (3,52), 3,281 (2,24), 3,299 (1,28), 3,315 (0,83), 3,424 (0,97), 3,430 (1,17), 3,451 (2,54), 3,457 (2,74), 3,478 (2,27), 3,484 (2,11), 3,526 (1,94), 3,531 (2,15), 3,554 (2,65), 3,561 (2,72), 3,581 (1,09), 3,587 (1,89), 3,614 (3,08), 3,621 (3,08), 3,629 (2,03), 3,645 (3,40), 3,661 (0,62), 3,667 (0,76), 3,696 (2,91), 3,703 (2,40), 3,725 (4,83), 3,731 (3,83), 3,754 (2,05), 5,396 (16,00), 7,076 (4,28), 7,096 (4,49), 7,294 (2,13), 7,297 (2,19), 7,306 (2,23), 7,309 (2,33), 7,313 (2,44), 7,316 (2,29), 7,325 (2,40), 7,328 (2,30), 7,684 (10,66), 7,755 (2,73), 7,759 (2,71), 7,774 (4,31), 7,779 (4,51), 7,793 (2,37), 7,798 (2,39), 8,531 (2,76), 8,534 (3,11), 8,536 (3,19), 8,538 (2,82), 8,543 (2,80), 8,546 (3,18), 8,548 (2,99), 8,550 (2,65), 8,737 (1,65), 8,753 (3,49), 8,767 (1,63). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,95 min. m/z = 461 $[M–H]^-$.	Intermediario 35; GP G (condiciones A con HATU)
117	 *N*–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,933 (0,62), 0,950 (0,63), 2,520 (0,93), 2,525 (0,60), 2,873 (0,44), 2,882 (0,59), 2,891 (2,02), 2,908 (1,88), 2,932 (2,04), 2,934 (1,93), 2,949 (2,41), 2,959 (0,67), 2,967 (0,51), 2,975 (0,46), 3,783 (16,00), 4,346 (2,83), 4,361 (2,80), 5,393 (5,38), 6,116 (2,74), 6,122 (2,67), 7,071 (1,43), 7,091 (1,49), 7,292 (0,70), 7,296 (0,71), 7,305 (0,74), 7,308 (0,78), 7,311 (0,84), 7,314 (0,76), 7,323 (0,79), 7,326 (0,74), 7,584 (2,36), 7,590 (2,35), 7,681 (3,53), 7,753 (0,84), 7,757 (0,83), 7,772 (1,41), 7,777 (1,44), 7,791 (0,75), 7,796 (0,74), 8,530 (0,92), 8,532 (1,03), 8,534 (1,07), 8,536 (0,94), 8,542 (0,94), 8,544 (1,03), 8,546 (1,01), 8,548 (0,86), 9,067 (0,59), 9,082 (1,22), 9,097 (0,57). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 457 $[M+H]^+$.	Intermediario 35; GP G (condiciones A con HATU)

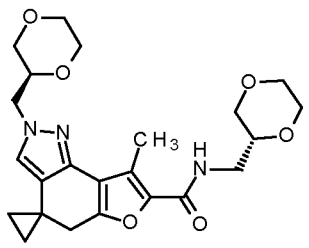
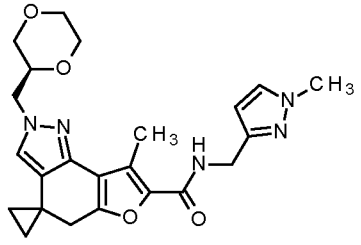
118	 *N*–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,009 (1,60), 0,008 (1,47), 2,334 (0,93), 2,520 (4,59), 2,525 (2,92), 2,676 (0,96), 2,882 (1,28), 2,887 (1,40), 2,899 (2,16), 2,905 (5,94), 2,923 (4,98), 2,959 (5,37), 2,962 (5,23), 2,977 (7,19), 2,985 (2,23), 2,996 (1,64), 3,001 (1,52), 4,538 (8,49), 4,552 (8,52), 5,399 (16,00), 5,761 (0,88), 7,082 (4,12), 7,102 (4,37), 7,170 (11,02), 7,172 (10,94), 7,295 (2,09), 7,297 (2,09), 7,307 (2,21), 7,309 (2,31), 7,314 (2,48), 7,316 (2,28), 7,326 (2,38), 7,328 (2,26), 7,693 (10,48), 7,757 (2,48), 7,761 (2,60), 7,776 (4,34), 7,780 (4,39), 7,795 (2,16), 7,800 (2,11), 8,069 (11,85), 8,071 (11,53), 8,531 (2,63), 8,534 (3,09), 8,536 (3,12), 8,538 (2,80), 8,543 (2,72), 8,546 (3,17), 8,548 (2,97), 8,550 (2,65), 9,348 (1,62), 9,363 (3,51), 9,378 (1,60). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,90 min. m/z = 444 $[M+H]^+$.	Intermediario 35; GP G (condiciones A con HATU)

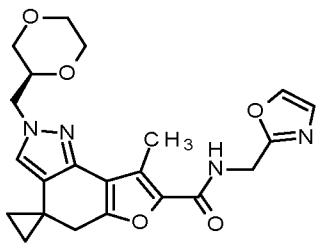
119	 8–ciclopropil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,742 (1,46), 0,751 (4,78), 0,757 (4,41), 0,765 (2,92), 0,773 (4,55), 0,779 (4,85), 0,788 (1,54), 0,919 (0,54), 0,933 (4,71), 0,937 (1,40), 0,950 (4,80), 0,954 (0,72), 1,354 (1,58), 1,362 (4,70), 1,368 (6,05), 1,376 (6,27), 1,382 (4,32), 1,391 (1,60), 1,559 (1,17), 1,569 (0,93), 1,572 (1,06), 1,576 (1,65), 1,583 (1,21), 1,592 (1,39), 1,599 (0,93), 1,604 (1,07), 1,621 (0,83), 1,766 (0,69), 1,772 (0,51), 1,780 (1,29), 1,786 (1,66), 1,802 (2,88), 1,819 (3,23), 1,837 (2,76), 1,851 (1,75), 1,857 (1,26), 1,859 (1,33), 1,864 (1,57), 1,868 (1,89), 1,883 (1,28), 1,885 (1,20), 1,890 (0,95), 1,900 (0,82), 1,906 (0,74), 1,921 (0,47), 2,406 (0,51), 2,424 (0,49), 2,521 (1,67), 2,526 (1,18), 2,785 (0,75), 2,796 (1,52), 2,811 (5,92), 2,826 (6,97), 2,838 (7,69), 2,852 (8,56), 2,870 (1,59), 2,880 (0,95), 2,897 (0,76), 2,911 (1,60), 2,920 (1,62), 2,926 (1,09), 2,934 (3,09), 2,942 (1,18), 2,947 (1,46), 2,956 (1,50), 2,970 (0,61), 3,232 (4,29), 3,248 (8,46), 3,263 (4,60), 3,589 (1,07), 3,605 (2,25), 3,609 (2,29), 3,626 (3,04), 3,643 (1,65), 3,740 (1,48), 3,754 (2,14), 3,757 (2,75), 3,771 (2,34), 3,775 (2,39), 3,792 (1,58), 3,923 (0,67), 3,939 (2,32), 3,955 (3,64), 3,971 (2,28), 3,986 (0,50), 5,351 (16,00), 7,035 (4,22), 7,054 (4,42), 7,291 (2,18), 7,294 (2,14), 7,303 (2,25), 7,306 (2,30), 7,310 (2,54), 7,313 (2,32), 7,322 (2,48), 7,325 (2,32), 7,621 (11,82), 7,757 (2,77), 7,761 (2,84), 7,776 (4,50), 7,780 (4,43), 7,795 (2,31), 7,800 (2,40), 7,947 (1,69), 7,961 (3,60), 7,976 (1,67), 8,531 (2,88), 8,533 (3,13), 8,535 (3,32), 8,538 (2,85), 8,543 (2,92), 8,545 (3,24), 8,547 (3,13), 8,550 (2,70). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,20 min. m/z = 419 $[M+H]^+$.	Intermediario 36; GP G (condiciones A con HATU)

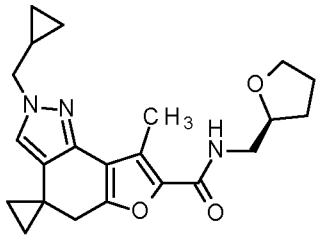
120	 8–ciclopropil–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,745 (1,34), 0,754 (4,47), 0,760 (4,12), 0,768 (2,85), 0,776 (4,36), 0,782 (4,47), 0,791 (1,46), 0,919 (1,07), 0,933 (9,18), 0,937 (2,96), 0,950 (9,25), 0,954 (1,54), 1,356 (1,59), 1,364 (4,49), 1,370 (5,68), 1,378 (5,96), 1,385 (4,22), 1,393 (1,60), 2,406 (1,01), 2,424 (0,96), 2,521 (1,86), 2,525 (1,19), 2,785 (0,78), 2,797 (1,51), 2,813 (6,08), 2,827 (7,05), 2,839 (7,68), 2,854 (7,94), 2,871 (1,60), 2,882 (0,93), 2,894 (0,76), 2,908 (1,52), 2,916 (1,55), 2,922 (0,99), 2,930 (2,89), 2,938 (1,02), 2,943 (1,79), 2,952 (1,42), 2,959 (0,99), 2,966 (0,61), 2,975 (0,64), 3,166 (0,60), 3,181 (1,27), 3,191 (2,84), 3,200 (2,05), 3,215 (6,73), 3,219 (4,09), 3,229 (3,02), 3,243 (6,41), 3,258 (2,12), 3,277 (1,23), 3,292 (0,69), 3,420 (0,90), 3,426 (1,11), 3,446 (2,48), 3,453 (2,66), 3,474 (2,15), 3,480 (2,08), 3,519 (1,82), 3,524 (1,98), 3,547 (2,54), 3,553 (2,65), 3,568 (0,61), 3,574 (1,00), 3,580 (1,72), 3,611 (3,49), 3,626 (2,14), 3,635 (2,91), 3,642 (3,30), 3,650 (1,68), 3,658 (0,59), 3,665 (0,74), 3,691 (2,95), 3,698 (2,40), 3,720 (5,07), 3,747 (2,15), 5,352 (16,00), 7,034 (4,23), 7,054 (4,43), 7,292 (2,10), 7,294 (2,05), 7,304 (2,23), 7,306 (2,29), 7,311 (2,45), 7,323 (2,38), 7,622 (11,28), 7,757 (2,29), 7,762 (2,29), 7,776 (4,04), 7,781 (4,08), 7,795 (2,06), 7,800 (2,02), 8,031 (1,76), 8,047 (3,74), 8,061 (1,72), 8,533 (3,11), 8,535 (3,11), 8,543 (2,78), 8,545 (3,12), 8,547 (2,96). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,12 min. m/z = 435 $[M+H]^+$.	Intermediario 36; GP G (condiciones A con HATU)

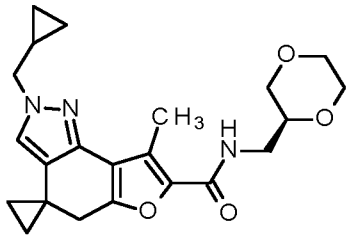
121	 8–ciclopropil–*N*–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,000 (6,25), 0,742 (0,51), 0,751 (1,57), 0,757 (1,47), 0,765 (1,00), 0,773 (1,51), 0,779 (1,59), 0,788 (0,52), 0,933 (0,41), 0,949 (0,42), 1,356 (0,56), 1,364 (1,57), 1,370 (2,01), 1,379 (2,06), 1,384 (1,47), 1,393 (0,54), 2,520 (0,75), 2,525 (0,49), 2,789 (0,56), 2,809 (2,16), 2,819 (3,21), 2,826 (3,43), 2,838 (2,94), 2,856 (0,47), 2,920 (0,51), 2,928 (0,53), 2,942 (1,02), 2,956 (0,50), 2,965 (0,48), 3,775 (16,00), 4,325 (2,72), 4,341 (2,75), 5,351 (5,32), 5,760 (5,02), 6,106 (2,67), 6,112 (2,81), 7,031 (1,44), 7,051 (1,51), 7,290 (0,71), 7,292 (0,73), 7,302 (0,76), 7,304 (0,81), 7,308 (0,83), 7,311 (0,78), 7,321 (0,80), 7,323 (0,79), 7,559 (2,39), 7,565 (2,41), 7,619 (3,92), 7,755 (0,80), 7,760 (0,85), 7,774 (1,44), 7,779 (1,47), 7,793 (0,75), 7,798 (0,73), 8,353 (0,61), 8,368 (1,33), 8,383 (0,60), 8,529 (0,93), 8,532 (1,06), 8,534 (1,12), 8,536 (0,95), 8,541 (0,96), 8,544 (1,08), 8,546 (1,06), 8,548 (0,89). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,98 min. m/z = 429 $[M+H]^+$.	Intermediario 36; GP G (condiciones A con HATU)
122	 8–ciclopropil–*N*–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,75–0,79 (m, 2H), 1,37–1,40 (m, 2H), 2,79–2,95 (m, 5H), 4,50 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,53–8,55 (m, 1H), 8,72 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,97 min. m/z = 416 $[M+H]^+$.	Intermediario 36; GP G (condiciones A con HATU)
123	 8'–metil–*N*–[(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	LC–MS (Procedimiento A); R_t = 0,96 min. m/z = 429 $[M+H]^+$.	Intermediario 38; GP G (condiciones A con HATU)

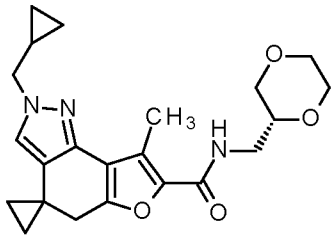
124	 8'–metil–*N*–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,80–0,92 (m, 2H), 1,03–1,14 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 4,56 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,11–7,20 (m, 2H), 7,29–7,34 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75–7,82 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,53–8,55 (m, 1H), 8,72 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,96 min. m/z = 416 $[M+H]^+$.	Intermediario 38; GP G (condiciones A con HATU)
125	 2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,787 (4,84), 0,806 (7,12), 0,826 (2,28), 0,852 (2,57), 0,871 (10,06), 0,919 (1,91), 0,934 (13,80), 0,951 (13,28), 1,331 (0,88), 1,532 (0,59), 1,552 (1,61), 1,569 (2,20), 1,577 (1,76), 1,585 (1,98), 1,598 (1,69), 1,613 (1,25), 1,783 (2,50), 1,799 (4,40), 1,817 (4,92), 1,834 (4,33), 1,847 (2,79), 1,864 (2,64), 1,879 (2,13), 1,896 (1,47), 1,917 (0,88), 1,960 (1,61), 2,024 (1,10), 2,329 (4,48), 2,357 (4,77), 2,389 (0,73), 2,407 (1,83), 2,424 (1,83), 2,449 (1,61), 2,667 (4,92), 2,671 (4,92), 2,764 (1,25), 2,788 (2,64), 2,832 (11,52), 2,844 (11,60), 2,887 (2,13), 2,927 (0,66), 2,943 (1,17), 2,960 (1,47), 2,976 (1,17), 2,992 (0,88), 3,031 (1,03), 3,076 (0,81), 3,220 (7,56), 3,236 (9,54), 3,249 (7,85), 3,273 (4,11), 3,412 (1,54), 3,433 (3,60), 3,439 (3,60), 3,461 (3,16), 3,466 (2,94), 3,506 (2,57), 3,512 (2,57), 3,535 (3,60), 3,540 (3,60), 3,568 (2,06), 3,585 (1,54), 3,604 (3,96), 3,619 (6,97), 3,639 (5,14), 3,711 (7,93), 3,735 (7,71), 3,750 (4,33), 3,769 (3,52), 3,786 (1,98), 3,818 (2,28), 3,823 (2,28), 3,836 (2,57), 3,913 (1,17), 3,930 (3,08), 3,946 (4,40), 3,961 (2,79), 3,977 (0,88), 3,988 (1,76), 4,005 (1,39), 4,023 (5,28), 4,042 (7,71), 4,056 (4,84), 4,080 (1,54), 4,092 (1,17), 7,180 (0,73), 7,272 (3,01), 7,279 (16,00), 7,953 (2,28), 7,969 (4,48), 7,983 (2,13), 8,553 (0,81). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,05 min. m/z = 428 $[M+H]^+$.	Intermediario 40–1; GP G (condiciones A con HATU)

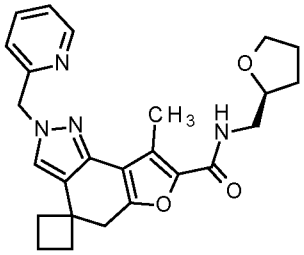
126	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,44), 0,146 (0,45), 0,767 (0,69), 0,775 (0,52), 0,788 (2,74), 0,797 (2,52), 0,802 (2,88), 0,808 (4,49), 0,827 (1,32), 0,853 (1,40), 0,862 (1,48), 0,873 (6,54), 0,935 (1,70), 0,938 (0,58), 0,951 (1,72), 1,960 (1,28), 2,320 (0,84), 2,325 (1,96), 2,329 (2,76), 2,334 (1,99), 2,339 (0,88), 2,521 (10,84), 2,525 (6,87), 2,542 (1,04), 2,662 (1,04), 2,667 (3,37), 2,671 (2,93), 2,676 (2,08), 2,681 (0,93), 2,764 (1,01), 2,790 (1,21), 2,833 (7,63), 2,845 (7,47), 2,889 (1,10), 3,154 (0,60), 3,170 (1,21), 3,184 (3,46), 3,203 (3,42), 3,208 (3,76), 3,213 (3,92), 3,219 (5,43), 3,237 (4,54), 3,244 (3,61), 3,249 (4,64), 3,273 (3,37), 3,284 (1,20), 3,381 (0,45), 3,406 (0,90), 3,412 (1,13), 3,416 (1,07), 3,423 (1,24), 3,433 (2,27), 3,439 (2,71), 3,443 (2,80), 3,449 (2,70), 3,460 (2,19), 3,467 (2,28), 3,470 (2,69), 3,477 (2,10), 3,507 (1,73), 3,512 (3,28), 3,519 (2,27), 3,534 (2,41), 3,541 (4,61), 3,548 (2,84), 3,562 (1,17), 3,568 (2,37), 3,574 (1,81), 3,595 (1,00), 3,610 (5,15), 3,615 (4,89), 3,625 (1,85), 3,640 (4,53), 3,655 (0,98), 3,688 (2,73), 3,695 (2,62), 3,712 (6,99), 3,741 (5,19), 3,800 (0,58), 3,806 (0,58), 3,813 (0,87), 3,818 (1,23), 3,824 (1,28), 3,830 (1,13), 3,837 (1,55), 3,842 (1,17), 3,854 (0,77), 3,860 (0,66), 3,988 (1,15), 4,006 (0,72), 4,025 (3,57), 4,044 (4,58), 4,057 (3,28), 4,080 (1,10), 4,092 (0,84), 7,181 (1,00), 7,281 (16,00), 8,032 (1,52), 8,047 (3,27), 8,062 (1,47). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,07 min. m/z = 444 $[M+H]^+$.	Intermediario 40–1; GP G (condiciones A con HATU)
127	 2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–*N*–[(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,76–0,89 (m, 4H), 2,82–2,83 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H), 3,43 (dt, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,61–3,64 (m, 1H), 3,70–3,74 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,82–3,86 (m, 1H), 3,99–4,09 (m, 2H), 4,32 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,37 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 438 $[M+H]^+$.	Intermediario 40–1; GP G (condiciones A con HATU)

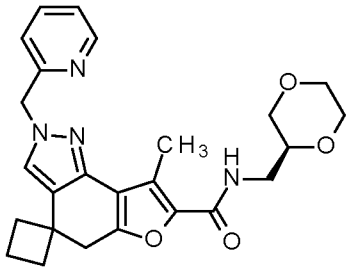
128	 2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–*N*–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (3,17), 0,008 (3,27), 0,772 (0,78), 0,779 (0,61), 0,793 (2,96), 0,803 (2,76), 0,807 (3,10), 0,813 (4,60), 0,835 (1,23), 0,861 (1,23), 0,873 (1,60), 0,884 (6,94), 0,889 (4,83), 0,902 (0,89), 0,936 (2,04), 0,952 (2,01), 1,302 (1,53), 1,320 (3,57), 1,335 (1,06), 1,339 (1,63), 1,354 (0,44), 1,753 (0,51), 2,329 (1,91), 2,334 (1,43), 2,338 (0,75), 2,520 (6,77), 2,525 (4,36), 2,671 (2,01), 2,676 (1,60), 2,754 (0,78), 2,766 (6,23), 2,794 (1,46), 2,801 (1,29), 2,844 (7,66), 2,857 (7,52), 2,887 (1,43), 2,901 (1,36), 2,911 (0,44), 2,931 (0,99), 2,948 (0,99), 3,222 (2,38), 3,246 (2,89), 3,250 (2,86), 3,275 (2,89), 3,369 (0,71), 3,397 (0,61), 3,407 (0,85), 3,413 (0,99), 3,434 (2,21), 3,440 (2,45), 3,462 (1,97), 3,468 (2,14), 3,508 (1,67), 3,514 (1,84), 3,524 (0,61), 3,536 (2,31), 3,543 (2,31), 3,564 (1,06), 3,569 (1,40), 3,615 (2,49), 3,642 (1,97), 3,662 (0,48), 3,709 (4,63), 3,715 (4,29), 3,738 (4,02), 3,744 (3,40), 3,803 (0,61), 3,811 (0,65), 3,816 (0,95), 3,822 (1,33), 3,828 (1,50), 3,833 (1,53), 3,840 (1,84), 3,846 (1,23), 3,857 (0,99), 3,992 (1,23), 4,009 (0,82), 4,028 (3,68), 4,045 (4,05), 4,049 (4,29), 4,062 (3,44), 4,085 (1,29), 4,097 (0,99), 4,476 (0,92), 4,487 (8,07), 4,503 (8,10), 4,517 (0,78), 4,557 (1,63), 4,572 (1,63), 5,761 (0,51), 7,090 (1,67), 7,144 (10,72), 7,146 (10,55), 7,162 (2,28), 7,164 (2,25), 7,289 (16,00), 8,036 (10,49), 8,038 (10,76), 8,055 (2,35), 8,057 (2,35), 8,560 (2,31), 8,710 (1,70), 8,724 (3,68), 8,739 (1,60), 9,003 (0,61). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,91 min. m/z = 425 $[M+H]^+$.	Intermediario 40–1; GP G (condiciones A con HATU)

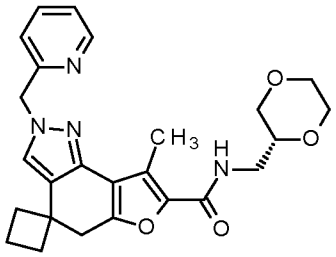
129	 2'–(ciclopropilmetil)–8'–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,311 (1,22), 0,322 (4,85), 0,326 (4,06), 0,334 (4,44), 0,337 (4,62), 0,348 (1,74), 0,466 (0,60), 0,470 (0,46), 0,483 (2,15), 0,493 (4,10), 0,497 (4,21), 0,503 (2,19), 0,509 (2,08), 0,513 (4,36), 0,518 (4,02), 0,528 (1,39), 0,590 (0,43), 0,791 (1,87), 0,804 (4,62), 0,809 (5,94), 0,817 (3,40), 0,826 (1,17), 0,852 (1,23), 0,860 (3,05), 0,868 (5,91), 0,873 (4,21), 0,886 (1,77), 0,931 (0,63), 0,948 (0,64), 1,149 (0,46), 1,161 (0,83), 1,167 (0,91), 1,179 (1,23), 1,187 (1,13), 1,191 (0,90), 1,199 (1,82), 1,207 (0,89), 1,211 (1,05), 1,219 (1,13), 1,231 (0,97), 1,237 (0,64), 1,304 (0,93), 1,323 (2,17), 1,342 (0,92), 1,551 (0,98), 1,560 (0,76), 1,563 (0,87), 1,567 (1,36), 1,575 (1,00), 1,584 (1,15), 1,591 (0,86), 1,596 (0,88), 1,613 (0,76), 1,761 (0,60), 1,767 (0,46), 1,775 (1,08), 1,782 (1,39), 1,797 (2,44), 1,815 (2,77), 1,832 (2,48), 1,846 (1,45), 1,854 (1,26), 1,858 (1,35), 1,863 (1,58), 1,877 (1,16), 1,884 (0,88), 1,895 (0,78), 1,898 (0,68), 1,901 (0,68), 1,915 (0,46), 2,518 (3,56), 2,523 (2,41), 2,763 (3,55), 2,835 (15,26), 2,933 (0,49), 2,950 (0,48), 3,219 (3,05), 3,234 (6,16), 3,249 (3,31), 3,301 (0,72), 3,582 (0,86), 3,598 (1,86), 3,601 (1,85), 3,618 (2,48), 3,637 (1,39), 3,732 (1,21), 3,746 (1,79), 3,750 (2,24), 3,764 (1,95), 3,767 (1,94), 3,785 (1,29), 3,861 (7,98), 3,879 (7,87), 3,911 (0,59), 3,927 (1,92), 3,943 (2,97), 3,959 (1,85), 3,974 (0,47), 4,294 (0,77), 4,312 (0,76), 7,083 (0,96), 7,344 (16,00), 7,940 (1,36), 7,955 (2,84), 7,970 (1,31), 8,594 (1,39). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,19 min. m/z = 382 $[M+H]^+$.	Intermediario 41; GP G (condiciones A con HATU)

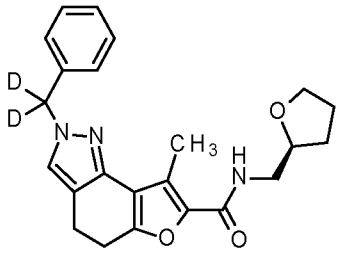
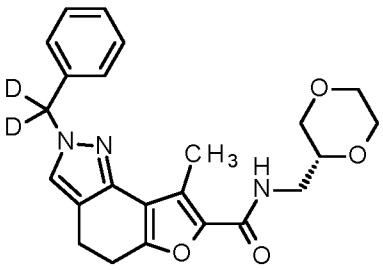
130	 2'–(ciclopropilmetil)–*N*–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,311 (1,27), 0,322 (4,94), 0,326 (4,05), 0,334 (4,49), 0,338 (4,45), 0,348 (1,71), 0,467 (0,58), 0,483 (2,14), 0,494 (4,10), 0,498 (4,18), 0,503 (2,17), 0,509 (2,05), 0,514 (4,24), 0,518 (3,90), 0,529 (1,41), 0,792 (1,89), 0,805 (4,69), 0,810 (5,82), 0,818 (3,36), 0,827 (1,05), 0,852 (1,19), 0,862 (3,02), 0,870 (5,83), 0,874 (4,09), 0,888 (1,71), 1,162 (0,58), 1,168 (0,74), 1,173 (0,84), 1,180 (1,15), 1,187 (1,09), 1,190 (0,97), 1,199 (1,80), 1,208 (0,82), 1,211 (1,01), 1,219 (1,06), 1,231 (0,84), 1,305 (0,81), 1,323 (1,94), 1,342 (0,85), 1,903 (0,69), 1,988 (0,71), 2,075 (4,47), 2,332 (1,06), 2,518 (4,50), 2,523 (3,36), 2,678 (0,44), 2,763 (3,27), 2,836 (14,91), 2,935 (0,45), 2,952 (0,44), 3,154 (0,51), 3,168 (1,05), 3,183 (3,10), 3,187 (1,82), 3,202 (3,22), 3,207 (3,47), 3,212 (3,39), 3,230 (2,96), 3,236 (3,38), 3,246 (2,02), 3,264 (1,10), 3,275 (0,46), 3,280 (0,64), 3,415 (0,76), 3,421 (0,97), 3,442 (2,13), 3,448 (2,28), 3,469 (2,04), 3,475 (1,80), 3,511 (1,66), 3,516 (1,83), 3,539 (2,25), 3,546 (2,21), 3,566 (0,98), 3,572 (1,50), 3,592 (0,75), 3,607 (3,25), 3,623 (1,39), 3,632 (2,69), 3,637 (2,51), 3,647 (0,71), 3,653 (0,74), 3,687 (2,45), 3,693 (2,04), 3,715 (3,96), 3,741 (1,85), 3,861 (7,90), 3,879 (7,81), 4,295 (0,70), 4,312 (0,70), 7,079 (0,81), 7,346 (16,00), 8,021 (1,36), 8,036 (2,92), 8,051 (1,36), 8,597 (1,30). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,11 min. m/z = 398 $[M+H]^+$.	Intermediario 41; GP G (condiciones A con HATU)

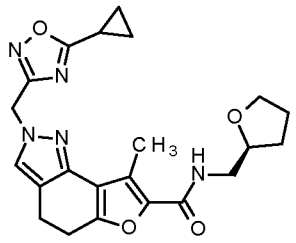
131	 2'–(ciclopropilmetil)–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,311 (1,20), 0,322 (4,83), 0,325 (4,02), 0,334 (4,42), 0,337 (4,60), 0,347 (1,71), 0,483 (1,77), 0,493 (3,93), 0,497 (4,25), 0,502 (2,14), 0,509 (2,01), 0,513 (4,30), 0,518 (4,02), 0,528 (1,38), 0,791 (1,80), 0,804 (4,58), 0,809 (5,93), 0,817 (3,43), 0,827 (1,05), 0,852 (1,08), 0,861 (2,95), 0,869 (5,80), 0,874 (4,22), 0,887 (1,74), 0,931 (1,09), 0,948 (1,08), 1,167 (0,54), 1,179 (1,03), 1,187 (1,00), 1,199 (1,73), 1,207 (0,76), 1,211 (0,94), 1,218 (0,99), 1,230 (0,57), 1,236 (0,44), 2,074 (0,50), 2,332 (1,56), 2,336 (0,73), 2,518 (7,23), 2,522 (4,63), 2,673 (1,55), 2,678 (0,67), 2,836 (15,20), 3,153 (0,53), 3,167 (1,09), 3,182 (3,12), 3,186 (1,90), 3,202 (3,21), 3,206 (3,48), 3,211 (3,46), 3,214 (2,67), 3,230 (2,99), 3,235 (3,44), 3,245 (1,83), 3,264 (1,14), 3,279 (0,74), 3,292 (0,46), 3,415 (0,81), 3,420 (0,98), 3,441 (2,04), 3,447 (2,28), 3,468 (1,88), 3,475 (1,79), 3,510 (1,64), 3,516 (1,82), 3,539 (2,17), 3,545 (2,23), 3,565 (0,88), 3,572 (1,44), 3,592 (0,67), 3,607 (3,26), 3,622 (1,20), 3,631 (2,64), 3,637 (2,56), 3,646 (0,51), 3,653 (0,60), 3,686 (2,36), 3,693 (2,00), 3,715 (3,97), 3,740 (1,70), 3,861 (7,98), 3,879 (7,89), 7,345 (16,00), 8,021 (1,40), 8,036 (2,94), 8,052 (1,32). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,11 min. m/z = 398 $[M+H]^+$.	Intermediario 41; GP G (condiciones A con HATU)

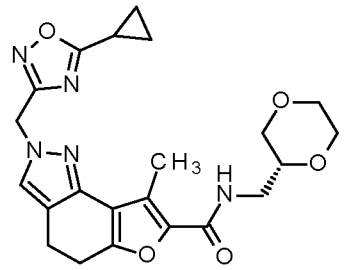
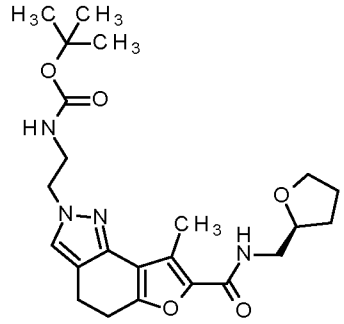
132	 8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,552 (0,51), 1,569 (0,70), 1,576 (0,53), 1,585 (0,59), 1,597 (0,48), 1,779 (0,56), 1,785 (0,73), 1,800 (1,27), 1,818 (1,40), 1,836 (1,14), 1,851 (0,81), 1,859 (0,60), 1,863 (0,66), 1,868 (0,81), 1,883 (0,56), 1,890 (0,43), 1,948 (0,41), 1,954 (0,47), 1,967 (0,60), 1,977 (0,50), 1,990 (0,59), 2,013 (0,82), 2,032 (0,67), 2,051 (0,43), 2,075 (0,66), 2,089 (0,52), 2,103 (2,79), 2,118 (2,66), 2,125 (2,11), 2,143 (0,75), 2,434 (16,00), 2,520 (1,60), 2,525 (1,11), 3,037 (7,64), 3,219 (1,83), 3,234 (3,56), 3,249 (1,92), 3,586 (0,45), 3,602 (0,98), 3,605 (1,00), 3,623 (1,30), 3,641 (0,71), 3,737 (0,65), 3,751 (0,92), 3,754 (1,20), 3,769 (1,03), 3,772 (1,03), 3,790 (0,67), 3,931 (1,01), 3,947 (1,55), 3,963 (0,96), 5,405 (6,33), 7,054 (1,84), 7,073 (1,92), 7,297 (0,90), 7,299 (0,95), 7,309 (0,96), 7,311 (1,04), 7,315 (1,07), 7,318 (1,00), 7,328 (1,03), 7,330 (1,02), 7,760 (1,13), 7,765 (1,20), 7,779 (1,94), 7,784 (1,95), 7,798 (0,99), 7,803 (0,99), 7,923 (7,80), 7,960 (0,73), 7,975 (1,55), 7,990 (0,72), 8,541 (1,25), 8,543 (1,40), 8,545 (1,46), 8,548 (1,28), 8,553 (1,30), 8,555 (1,48), 8,557 (1,37), 8,560 (1,20). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,14 min. m/z = 433 $[M+H]^+$.	Intermediario 42; GP G (condiciones A con HATU)

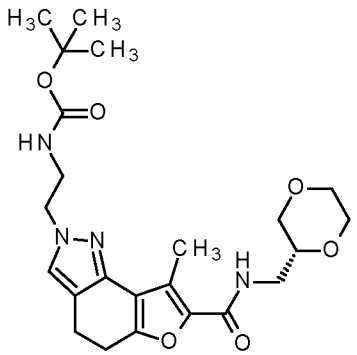
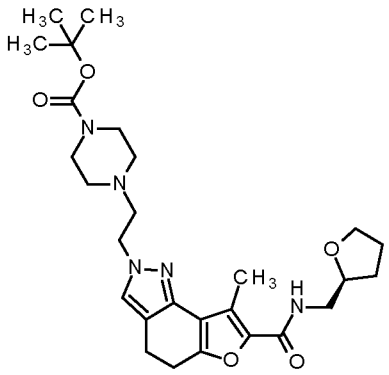
133	 *N*–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,919 (0,41), 0,933 (3,38), 0,937 (1,08), 0,950 (3,45), 0,954 (0,54), 1,955 (0,42), 1,969 (0,58), 1,978 (0,49), 1,992 (0,63), 2,014 (0,80), 2,034 (0,56), 2,051 (0,43), 2,075 (0,61), 2,104 (3,09), 2,119 (2,64), 2,144 (0,84), 2,407 (0,41), 2,424 (0,80), 2,434 (16,00), 2,520 (2,37), 2,525 (1,61), 3,037 (7,40), 3,169 (0,53), 3,185 (1,61), 3,203 (1,56), 3,210 (1,77), 3,214 (2,22), 3,229 (1,40), 3,239 (1,61), 3,245 (0,95), 3,264 (0,49), 3,419 (0,40), 3,425 (0,50), 3,446 (1,04), 3,452 (1,15), 3,473 (0,96), 3,479 (0,90), 3,514 (0,81), 3,520 (0,91), 3,543 (1,12), 3,549 (1,14), 3,569 (0,44), 3,576 (0,75), 3,597 (0,40), 3,612 (1,51), 3,619 (0,96), 3,628 (0,67), 3,636 (1,44), 3,642 (1,14), 3,691 (1,19), 3,697 (1,02), 3,719 (2,04), 3,745 (0,88), 5,406 (6,12), 7,054 (1,81), 7,073 (1,88), 7,297 (0,89), 7,300 (0,92), 7,309 (0,91), 7,312 (1,01), 7,316 (1,08), 7,318 (0,96), 7,328 (1,03), 7,331 (0,96), 7,760 (1,16), 7,765 (1,17), 7,779 (1,85), 7,784 (1,87), 7,799 (1,00), 7,803 (1,02), 7,925 (7,76), 8,040 (0,71), 8,055 (1,54), 8,070 (0,70), 8,541 (1,16), 8,543 (1,37), 8,545 (1,36), 8,548 (1,26), 8,553 (1,23), 8,555 (1,43), 8,557 (1,28), 8,560 (1,19). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,06 min. m/z = 449 $[M+H]^+$.	Intermediario 42; GP G (condiciones A con HATU)

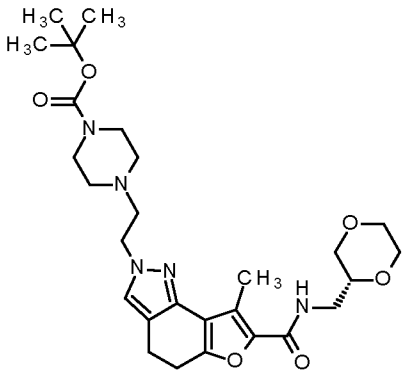
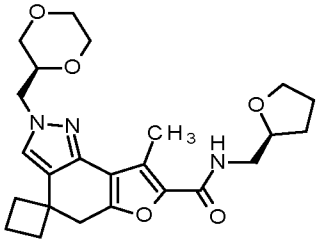
134	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,929 (1,25), 0,946 (1,29), 1,945 (0,40), 1,951 (0,44), 1,964 (0,61), 1,974 (0,51), 1,987 (0,65), 2,009 (0,82), 2,029 (0,60), 2,047 (0,46), 2,071 (0,66), 2,099 (3,19), 2,114 (2,75), 2,139 (0,89), 2,331 (0,43), 2,430 (16,00), 2,518 (2,15), 2,522 (1,33), 2,673 (0,41), 3,033 (7,60), 3,166 (0,56), 3,182 (1,65), 3,200 (1,60), 3,206 (1,82), 3,210 (2,28), 3,226 (1,48), 3,235 (1,62), 3,242 (1,02), 3,261 (0,55), 3,321 (0,53), 3,397 (0,90), 3,414 (0,76), 3,421 (0,77), 3,442 (1,10), 3,448 (1,35), 3,469 (1,06), 3,475 (1,01), 3,510 (0,88), 3,516 (0,97), 3,538 (1,17), 3,545 (1,19), 3,565 (0,47), 3,571 (0,79), 3,593 (0,43), 3,608 (1,60), 3,615 (1,01), 3,632 (1,51), 3,687 (1,23), 3,693 (1,05), 3,715 (2,16), 3,741 (0,94), 5,401 (6,37), 7,051 (1,81), 7,071 (1,91), 7,294 (0,88), 7,297 (0,92), 7,306 (0,94), 7,309 (1,03), 7,313 (1,11), 7,315 (1,00), 7,325 (1,06), 7,327 (0,99), 7,757 (1,09), 7,762 (1,10), 7,776 (1,87), 7,781 (1,92), 7,795 (1,00), 7,800 (0,99), 7,919 (8,03), 8,044 (0,73), 8,059 (1,60), 8,074 (0,75), 8,536 (1,21), 8,539 (1,32), 8,541 (1,44), 8,543 (1,22), 8,548 (1,25), 8,551 (1,39), 8,553 (1,38), 8,555 (1,16). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,04 min. m/z = 449 $[M+H]^+$.	Intermediario 42; GP G (condiciones A con HATU)

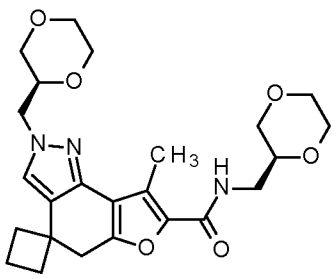
135	 8–metil–2–[fenil($^2H_2$)metil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,48), 0,008 (1,41), 1,551 (0,47), 1,567 (0,67), 1,575 (0,51), 1,583 (0,56), 1,591 (0,39), 1,596 (0,41), 1,774 (0,51), 1,780 (0,66), 1,795 (1,14), 1,814 (1,31), 1,831 (1,24), 1,842 (0,69), 1,852 (0,54), 1,859 (0,79), 1,874 (0,52), 2,461 (16,00), 2,520 (3,60), 2,524 (2,32), 2,857 (2,40), 2,859 (2,49), 2,868 (4,57), 2,873 (4,85), 2,883 (3,13), 3,212 (1,05), 3,217 (1,05), 3,227 (2,00), 3,232 (1,91), 3,243 (1,09), 3,248 (1,12), 3,583 (0,41), 3,598 (0,90), 3,602 (0,88), 3,619 (1,22), 3,637 (0,66), 3,733 (0,62), 3,750 (1,11), 3,765 (0,90), 3,768 (0,94), 3,785 (0,64), 3,927 (0,96), 3,943 (1,44), 3,959 (0,90), 7,243 (1,99), 7,246 (2,72), 7,250 (1,37), 7,257 (0,90), 7,263 (5,04), 7,267 (3,88), 7,275 (0,56), 7,282 (2,04), 7,288 (0,51), 7,296 (1,37), 7,300 (1,69), 7,304 (0,73), 7,325 (0,69), 7,328 (2,38), 7,330 (3,41), 7,334 (1,35), 7,345 (2,14), 7,349 (3,63), 7,353 (0,88), 7,361 (0,54), 7,365 (1,31), 7,369 (0,75), 7,586 (5,49), 7,960 (0,67), 7,975 (1,41), 7,990 (0,64), 8,553 (0,51). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,20 min. m/z = 394 $[M+H]^+$.	Intermediario 44; GP G (condiciones A con HATU)
136	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[fenil($^2H_2$)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,18), 0,008 (2,03), 0,934 (0,52), 0,951 (0,52), 2,338 (0,47), 2,461 (16,00), 2,520 (5,04), 2,524 (3,29), 2,662 (0,47), 2,859 (2,50), 2,870 (4,40), 2,874 (4,65), 2,885 (3,09), 3,161 (0,57), 3,180 (1,71), 3,194 (1,43), 3,204 (1,56), 3,209 (2,05), 3,214 (0,91), 3,233 (1,81), 3,246 (0,87), 3,264 (0,57), 3,308 (0,54), 3,421 (0,45), 3,441 (0,99), 3,447 (1,09), 3,468 (0,89), 3,474 (0,87), 3,511 (0,77), 3,517 (0,84), 3,539 (1,04), 3,545 (1,06), 3,566 (0,42), 3,572 (0,69), 3,607 (1,66), 3,612 (1,26), 3,622 (0,59), 3,631 (1,29), 3,637 (1,31), 3,682 (1,14), 3,688 (0,96), 3,711 (2,00), 3,717 (1,73), 3,741 (0,84), 7,243 (1,90), 7,246 (2,62), 7,250 (1,34), 7,257 (0,91), 7,263 (4,72), 7,267 (3,81), 7,275 (0,57), 7,282 (1,93), 7,288 (0,47), 7,296 (1,24), 7,300 (1,63), 7,304 (0,69), 7,328 (2,28), 7,330 (3,29), 7,334 (1,31), 7,345 (2,13), 7,349 (3,56), 7,353 (0,87), 7,361 (0,52), 7,366 (1,29), 7,369 (0,72), 7,587 (5,27), 8,040 (0,69), 8,054 (1,46), 8,070 (0,67). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,13 min. m/z = 410 $[M+H]^+$.	Intermediario 44; GP G (condiciones A con HATU)

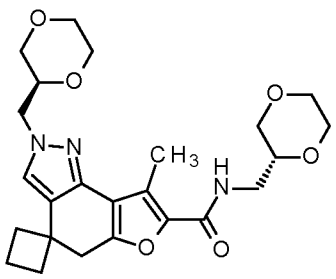
137	 2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (2,11), 0,008 (1,94), 1,061 (0,62), 1,072 (2,54), 1,079 (2,63), 1,083 (2,23), 1,091 (2,63), 1,100 (0,92), 1,208 (0,88), 1,217 (2,42), 1,225 (2,01), 1,238 (2,80), 1,245 (1,94), 1,257 (0,62), 1,551 (0,50), 1,568 (0,69), 1,575 (0,52), 1,584 (0,57), 1,596 (0,43), 1,775 (0,55), 1,781 (0,71), 1,796 (1,23), 1,814 (1,37), 1,832 (1,33), 1,843 (0,73), 1,853 (0,59), 1,860 (0,81), 1,875 (0,55), 2,296 (0,45), 2,308 (0,88), 2,317 (1,02), 2,320 (1,00), 2,324 (1,21), 2,329 (3,08), 2,334 (1,16), 2,338 (1,02), 2,341 (1,00), 2,350 (0,85), 2,438 (16,00), 2,520 (4,91), 2,525 (3,13), 2,542 (0,47), 2,662 (0,45), 2,666 (1,00), 2,671 (1,40), 2,676 (1,00), 2,680 (0,45), 2,870 (2,70), 2,882 (5,71), 2,892 (3,27), 3,212 (1,09), 3,218 (1,09), 3,227 (2,01), 3,233 (1,94), 3,243 (1,11), 3,248 (1,11), 3,310 (0,55), 3,583 (0,45), 3,599 (0,95), 3,602 (0,92), 3,620 (1,28), 3,638 (0,69), 3,733 (0,64), 3,750 (1,16), 3,766 (0,95), 3,768 (0,97), 3,786 (0,64), 3,928 (1,00), 3,944 (1,49), 3,959 (0,92), 5,403 (8,01), 7,598 (4,98), 7,982 (0,71), 7,997 (1,52), 8,012 (0,71). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,08 min. m/z = 424 $[M+H]^+$.	Intermediario 45; GP G (condiciones A con HATU)

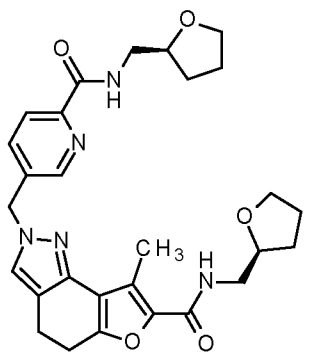
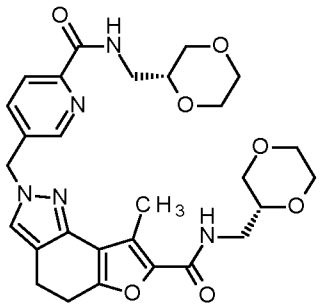
138	 2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,49), 0,008 (1,41), 1,061 (0,65), 1,071 (2,66), 1,079 (2,75), 1,083 (2,38), 1,090 (2,84), 1,100 (1,17), 1,208 (0,93), 1,217 (2,51), 1,225 (2,19), 1,238 (2,92), 1,245 (2,12), 1,257 (0,71), 2,296 (0,45), 2,308 (0,95), 2,317 (1,08), 2,320 (1,06), 2,324 (1,15), 2,329 (3,10), 2,334 (1,13), 2,338 (1,04), 2,341 (1,13), 2,350 (0,89), 2,361 (0,45), 2,439 (16,00), 2,520 (4,72), 2,525 (3,07), 2,542 (0,56), 2,667 (0,91), 2,671 (1,26), 2,676 (0,93), 2,680 (0,43), 2,871 (2,77), 2,884 (5,76), 2,894 (3,33), 2,912 (0,41), 3,161 (0,61), 3,181 (1,93), 3,195 (1,56), 3,205 (1,71), 3,210 (2,25), 3,234 (2,08), 3,246 (0,97), 3,265 (0,63), 3,415 (0,41), 3,421 (0,50), 3,441 (1,10), 3,448 (1,19), 3,469 (0,95), 3,475 (0,93), 3,512 (0,82), 3,517 (0,89), 3,540 (1,15), 3,546 (1,19), 3,566 (0,48), 3,573 (0,76), 3,607 (1,80), 3,623 (0,69), 3,631 (1,47), 3,638 (1,43), 3,683 (1,28), 3,690 (1,08), 3,712 (2,27), 3,718 (1,91), 3,741 (0,93), 4,646 (1,02), 5,404 (8,25), 7,599 (5,15), 8,060 (0,78), 8,074 (1,65), 8,090 (0,76). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,00 min. m/z = 440 $[M+H]^+$.	Intermediario 45; GP G (condiciones A con HATU)
139	 [2–(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]carbamato de *ter*–butilo	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (1,50), 0,008 (1,39), 1,157 (0,59), 1,174 (0,51), 1,234 (0,84), 1,301 (0,88), 1,365 (16,00), 1,569 (0,51), 1,577 (0,40), 1,585 (0,48), 1,783 (0,55), 1,798 (1,06), 1,816 (1,03), 1,834 (0,95), 1,846 (0,59), 1,863 (0,59), 1,878 (0,44), 2,076 (0,48), 2,324 (1,35), 2,329 (1,83), 2,333 (1,32), 2,477 (11,17), 2,524 (6,00), 2,666 (1,35), 2,671 (1,83), 2,676 (1,35), 2,824 (0,40), 2,842 (1,76), 2,854 (2,64), 2,862 (2,89), 2,874 (2,16), 2,892 (0,48), 3,215 (0,81), 3,219 (0,84), 3,230 (1,57), 3,234 (1,54), 3,250 (1,06), 3,272 (1,65), 3,286 (1,90), 3,371 (0,40), 3,603 (0,70), 3,622 (0,88), 3,640 (0,48), 3,735 (0,40), 3,752 (0,81), 3,769 (0,70), 3,930 (0,70), 3,946 (1,03), 3,962 (0,62), 4,061 (0,92), 4,077 (1,65), 4,093 (0,77), 6,942 (0,73), 7,445 (1,79), 7,963 (0,51), 7,978 (1,10), 7,994 (0,51). UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,12 min. m/z = 443 $[M–H]^–$.	Intermediario 46; GP G (condiciones A con HATU)

140	 [2–(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]carbamato de *ter*–butilo	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,700 (0,41), 0,768 (0,50), 1,157 (1,52), 1,234 (1,24), 1,300 (1,05), 1,365 (16,00), 2,324 (1,24), 2,329 (1,66), 2,333 (1,24), 2,478 (11,48), 2,667 (1,27), 2,671 (1,63), 2,675 (1,21), 2,825 (0,44), 2,844 (1,74), 2,856 (2,65), 2,863 (2,84), 2,876 (2,10), 2,894 (0,44), 3,183 (1,16), 3,197 (1,02), 3,212 (1,54), 3,236 (1,41), 3,249 (0,88), 3,272 (1,79), 3,287 (1,93), 3,444 (0,80), 3,449 (0,83), 3,471 (0,69), 3,477 (0,66), 3,513 (0,55), 3,519 (0,58), 3,541 (0,77), 3,546 (0,83), 3,574 (0,47), 3,609 (1,32), 3,634 (1,10), 3,686 (0,88), 3,692 (0,77), 3,715 (1,63), 3,744 (0,72), 4,061 (0,94), 4,077 (1,71), 4,093 (0,80), 6,942 (0,74), 6,957 (0,41), 7,447 (1,82), 8,042 (0,58), 8,058 (1,10), 8,072 (0,55). UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,05 min. m/z = 461 $[M+H]^+$.	Intermediario 46; GP G (condiciones A con HATU)
141	 4–[2–(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,157 (0,64), 1,175 (1,25), 1,192 (0,64), 1,372 (1,34), 1,389 (16,00), 1,799 (2,29), 1,816 (0,60), 1,833 (0,52), 1,989 (2,21), 2,077 (6,46), 2,367 (0,85), 2,380 (1,23), 2,392 (0,89), 2,470 (4,93), 2,520 (1,02), 2,525 (0,64), 2,680 (0,56), 2,689 (0,75), 2,697 (1,00), 2,713 (0,54), 2,730 (0,63), 2,844 (0,85), 2,857 (1,23), 2,865 (1,31), 2,877 (1,04), 2,891 (0,72), 3,214 (0,43), 3,220 (0,41), 3,230 (0,73), 3,234 (0,70), 3,245 (0,46), 3,250 (0,47), 3,289 (1,13), 3,604 (0,45), 3,622 (0,49), 3,752 (0,49), 3,767 (0,40), 3,946 (0,50), 4,019 (0,53), 4,037 (0,52), 4,154 (0,46), 4,170 (0,93), 4,187 (0,44), 7,515 (1,53), 7,974 (0,54). UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,23 min. m/z = 514 $[M+H]^+$.	Intermediario 47; GP G (condiciones A con HATU)

142	 4–[2–(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,008 (0,88), 0,008 (0,86), 0,747 (0,64), 0,767 (0,68), 1,157 (2,55), 1,175 (1,98), 1,192 (1,10), 1,235 (0,97), 1,373 (0,53), 1,389 (16,00), 1,990 (1,91), 2,077 (8,25), 2,367 (0,85), 2,380 (1,23), 2,391 (0,90), 2,470 (5,29), 2,520 (4,61), 2,525 (2,87), 2,689 (0,40), 2,697 (0,96), 2,713 (0,50), 2,846 (0,83), 2,858 (1,16), 2,867 (1,25), 2,879 (0,99), 3,183 (0,57), 3,197 (0,50), 3,208 (0,57), 3,212 (0,73), 3,236 (0,64), 3,289 (1,16), 3,609 (0,59), 3,638 (0,46), 3,685 (0,40), 3,714 (0,72), 4,019 (0,44), 4,037 (0,46), 4,154 (0,44), 4,171 (0,90), 4,187 (0,42), 7,517 (1,47), 8,054 (0,53). UPLC–MS (Procedimiento **1**); R_t = 1,16 min. m/z = 530 $[M+H]^+$.	Intermediario 47; GP G (condiciones A con HATU)
143	 2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,554 (0,51), 1,563 (0,41), 1,567 (0,46), 1,570 (0,72), 1,578 (0,54), 1,586 (0,61), 1,594 (0,41), 1,599 (0,50), 1,780 (0,57), 1,786 (0,74), 1,801 (1,28), 1,819 (1,38), 1,837 (1,11), 1,852 (0,81), 1,860 (0,60), 1,864 (0,65), 1,869 (0,82), 1,884 (0,58), 1,886 (0,57), 1,891 (0,46), 1,901 (0,44), 1,907 (0,49), 1,922 (0,48), 1,929 (0,41), 1,947 (0,56), 1,965 (0,42), 1,971 (0,50), 1,982 (0,54), 2,002 (0,62), 2,020 (0,77), 2,038 (0,49), 2,069 (1,55), 2,086 (2,79), 2,105 (1,43), 2,131 (0,48), 2,462 (16,00), 2,518 (1,39), 2,523 (0,98), 2,627 (0,60), 3,016 (7,40), 3,221 (1,61), 3,236 (3,22), 3,250 (2,33), 3,273 (1,36), 3,278 (1,43), 3,302 (1,36), 3,423 (0,40), 3,429 (0,49), 3,450 (1,00), 3,456 (1,10), 3,477 (0,88), 3,483 (0,83), 3,525 (0,70), 3,531 (0,80), 3,554 (1,00), 3,560 (0,99), 3,581 (0,51), 3,587 (1,14), 3,603 (0,99), 3,606 (1,06), 3,623 (2,29), 3,641 (0,81), 3,652 (0,90), 3,721 (1,09), 3,728 (1,99), 3,737 (1,39), 3,751 (1,75), 3,755 (2,56), 3,769 (1,15), 3,772 (1,12), 3,790 (0,68), 3,861 (0,55), 3,867 (0,64), 3,877 (0,54), 3,885 (0,71), 3,891 (0,52), 3,932 (1,02), 3,948 (1,56), 3,963 (0,95), 4,092 (2,08), 4,097 (2,15), 4,109 (2,33), 7,735 (7,25), 7,955 (0,70), 7,970 (1,52), 7,985 (0,70). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,12 min. m/z = 442 $[M+H]^+$.	Intermediario 48; GP G (condiciones A con HATU)

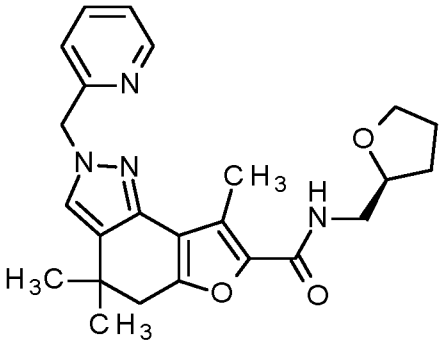
144	 *N*,2'–bis[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,003 (0,75), 0,931 (0,46), 0,948 (0,46), 1,929 (0,42), 1,934 (0,41), 1,948 (0,60), 1,959 (0,42), 1,962 (0,43), 1,971 (0,54), 1,983 (0,55), 1,987 (0,44), 2,002 (0,62), 2,019 (0,73), 2,038 (0,50), 2,068 (1,70), 2,084 (2,67), 2,099 (1,55), 2,113 (1,27), 2,133 (0,51), 2,462 (16,00), 2,518 (2,14), 2,523 (1,44), 2,627 (0,67), 3,016 (7,24), 3,172 (0,50), 3,187 (1,57), 3,191 (0,99), 3,206 (1,69), 3,211 (2,03), 3,215 (2,14), 3,221 (1,15), 3,229 (1,51), 3,240 (1,77), 3,249 (1,68), 3,264 (0,58), 3,273 (1,43), 3,278 (1,62), 3,302 (1,53), 3,425 (0,73), 3,429 (0,64), 3,452 (1,79), 3,473 (1,21), 3,477 (1,40), 3,480 (1,39), 3,514 (0,92), 3,520 (1,08), 3,525 (0,81), 3,531 (0,87), 3,543 (1,23), 3,549 (1,41), 3,553 (1,19), 3,559 (1,07), 3,569 (0,53), 3,575 (0,85), 3,580 (0,59), 3,587 (0,74), 3,597 (0,43), 3,613 (1,72), 3,620 (1,75), 3,628 (1,58), 3,637 (1,65), 3,642 (1,29), 3,652 (1,22), 3,693 (1,24), 3,699 (1,10), 3,720 (3,10), 3,727 (3,08), 3,749 (1,66), 3,755 (1,72), 3,861 (0,56), 3,867 (0,64), 3,877 (0,55), 3,884 (0,72), 3,891 (0,53), 4,093 (2,11), 4,097 (2,17), 4,109 (2,39), 7,589 (0,41), 7,737 (7,76), 8,036 (0,75), 8,052 (1,58), 8,066 (0,70). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,03 min. m/z = 458 $[M+H]^+$.	Intermediario 48; GP G (condiciones A con HATU)

145	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,931 (1,65), 0,934 (0,53), 0,947 (1,63), 1,929 (0,44), 1,934 (0,44), 1,947 (0,63), 1,957 (0,45), 1,961 (0,45), 1,970 (0,56), 1,982 (0,56), 2,000 (0,65), 2,018 (0,77), 2,037 (0,54), 2,059 (1,06), 2,068 (1,74), 2,084 (2,67), 2,101 (1,49), 2,111 (1,33), 2,132 (0,55), 2,461 (16,00), 2,518 (2,08), 2,523 (1,34), 2,626 (0,79), 2,991 (0,40), 3,015 (7,27), 3,169 (0,56), 3,186 (1,79), 3,203 (1,56), 3,211 (1,80), 3,216 (2,36), 3,233 (1,50), 3,239 (1,83), 3,248 (2,20), 3,267 (0,75), 3,272 (1,60), 3,276 (1,61), 3,301 (1,61), 3,311 (0,46), 3,316 (0,51), 3,385 (0,46), 3,425 (0,80), 3,428 (0,70), 3,451 (1,91), 3,473 (1,26), 3,476 (1,46), 3,478 (1,47), 3,514 (0,96), 3,520 (1,15), 3,523 (0,89), 3,529 (0,91), 3,542 (1,28), 3,549 (1,58), 3,558 (1,14), 3,569 (0,56), 3,575 (0,92), 3,585 (0,78), 3,597 (0,47), 3,612 (1,78), 3,620 (1,85), 3,627 (1,65), 3,636 (1,74), 3,642 (1,32), 3,651 (1,27), 3,692 (1,29), 3,698 (1,19), 3,720 (3,17), 3,726 (3,20), 3,748 (1,76), 3,754 (1,81), 3,860 (0,58), 3,867 (0,67), 3,876 (0,56), 3,884 (0,74), 3,891 (0,55), 4,092 (2,20), 4,097 (2,26), 4,109 (2,52), 7,589 (0,50), 7,735 (7,87), 8,038 (0,77), 8,053 (1,61), 8,067 (0,73). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,03 min. m/z = 458 $[M+H]^+$.	Intermediario 48; GP G (condiciones A con HATU)

146	 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–[(6–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}piridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,50), –0,008 (4,09), 0,008 (4,34), 0,146 (0,50), 1,537 (0,62), 1,555 (0,99), 1,564 (0,99), 1,569 (0,99), 1,585 (1,24), 1,600 (0,62), 1,776 (1,12), 1,794 (1,98), 1,812 (1,98), 1,832 (1,98), 1,843 (1,49), 1,850 (1,36), 1,860 (1,74), 1,875 (1,12), 1,892 (0,74), 1,914 (0,50), 2,334 (2,98), 2,338 (1,36), 2,443 (15,01), 2,520 (16,00), 2,524 (10,42), 2,676 (3,10), 2,680 (1,36), 2,907 (8,06), 2,915 (3,22), 3,213 (1,12), 3,220 (1,12), 3,229 (1,98), 3,234 (2,11), 3,244 (1,12), 3,249 (1,24), 3,279 (0,74), 3,295 (0,99), 3,312 (3,97), 3,361 (2,23), 3,379 (0,74), 3,584 (0,99), 3,603 (1,98), 3,621 (2,60), 3,638 (1,49), 3,735 (1,24), 3,752 (2,23), 3,767 (1,98), 3,787 (1,12), 3,929 (1,12), 3,945 (1,61), 3,959 (1,49), 3,973 (1,24), 3,988 (0,87), 5,467 (4,84), 7,375 (1,36), 7,379 (1,36), 7,387 (1,36), 7,392 (1,36), 7,692 (4,71), 7,823 (2,36), 7,980 (0,74), 7,995 (1,61), 8,011 (0,74), 8,550 (2,23), 8,596 (2,23), 8,610 (2,23), 8,648 (0,62), 8,663 (1,24), 8,679 (0,62). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,07 min. m/z = 520 $[M+H]^+$.	Intermediario 49; GP G (condiciones A con HATU)
147	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–[(6–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}piridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,149 (0,76), –0,008 (7,51), 0,008 (6,75), 0,146 (0,76), 2,324 (4,79), 2,329 (6,31), 2,333 (4,57), 2,445 (8,93), 2,524 (16,00), 2,666 (4,79), 2,671 (6,31), 2,675 (4,57), 2,908 (4,90), 3,181 (1,20), 3,197 (1,20), 3,211 (1,41), 3,218 (1,52), 3,234 (1,63), 3,248 (1,20), 3,440 (1,09), 3,467 (0,87), 3,515 (0,87), 3,544 (1,41), 3,571 (0,87), 3,605 (1,52), 3,632 (1,52), 3,656 (0,87), 3,676 (1,96), 3,712 (2,18), 3,744 (1,20), 5,467 (3,16), 7,379 (0,87), 7,391 (0,87), 7,693 (2,83), 7,822 (1,74), 8,059 (0,54), 8,073 (0,98), 8,549 (1,52), 8,601 (1,52), 8,613 (1,41), 8,738 (0,87). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,93 min. m/z = 552 $[M+H]^+$.	Intermediario 49; GP G (condiciones A con HATU)

Ejemplo 148:

4,4,8–trimetil–2–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

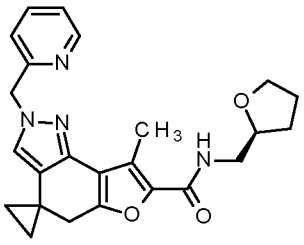


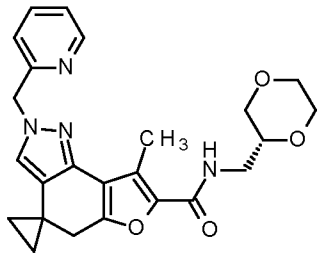
De acuerdo con GP G (condiciones B), 7–bromo–4,4,8–trimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol (Intermediario 37; 1,00 eq., 100 mg, 269 µmol) se hizo reaccionar con 1–[(2S)–tetrahidrofurano–2–il]metanamina (CAS Nro. [7175–81–7]; 5,0 eq., 140 µL, 1,30 mmol), molibdeno hexacarbonilo (CAS Nro. [13939–06–5]; 2,0 eq., 142 mg, 537 µmol), carbonato de sodio (CAS Nro. [497–19–8]; 3,0 eq., 85 mg, 810 µmol), tetrafluoroborato de tri–*ter*–butilfosfonio (CAS Nro. [131274–22–1]; 0,10 eq., 7,8 mg, 27 µmol) y acetato de paladio(II) (CAS Nro. [3375–31–3]; 0,20 eq., 12 mg, 54 µmol) a 140 °C durante 6 horas y a RT hasta el día siguiente. Se agregó otra cantidad de hexacarbonilo de molibdeno (2,0 eq., 142 mg, 537 µmol), carbonato de sodio (3,0 eq., 85 mg, 810 µmol), tetrafluoroborato de tri–*ter*–butilfosfonio (0,10 eq., 7,8 mg, 27 µmol) y acetato de paladio(II) (0,20 eq., 12 mg, 54 µmol), y la mezcla se agitó a 140 °C durante otras 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, los sólidos se filtraron a través de Celite y se enjuagaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,3 mg, 4%).

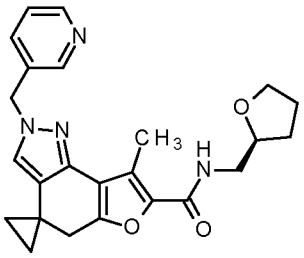
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (s, 6H), 1,55–1,61 (m, 1H), 1,76–1,91 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 3,21–3,24 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,72–3,82 (m, 1H), 3,91–3,98 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,54 (ddd, 1H).

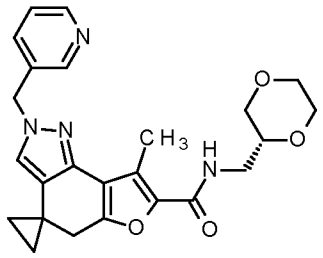
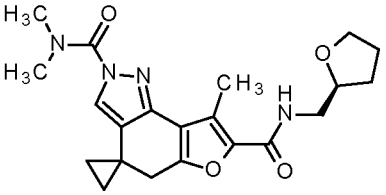
LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$.

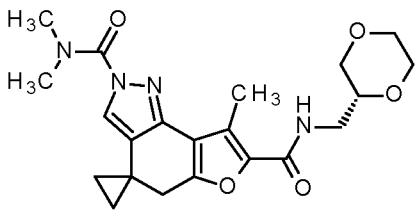
Tabla 3: Los siguientes ejemplos (149 a 154) se prepararon por analogía con el ejemplo 148 partiendo de los intermediarios bromo dados y aminas comercialmente disponibles.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos	Intermediario
149	 8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,806 (1,08), 0,819 (2,86), 0,824 (3,50), 0,832 (1,98), 0,840 (0,76), 0,851 (0,46), 0,857 (0,70), 0,875 (2,92), 0,884 (3,64), 0,901 (1,04), 0,939 (0,72), 0,957 (0,40), 0,979 (0,40), 1,541 (0,72), 1,557 (0,96), 1,565 (0,80), 1,574 (0,88), 1,586 (0,70), 1,602 (0,52), 1,753 (0,42), 1,772 (0,92), 1,788 (1,58), 1,806 (1,72), 1,824 (1,52), 1,837 (0,98), 1,843 (0,82), 1,850 (0,86), 1,854 (0,96), 1,869 (0,72), 1,876 (0,54), 1,886 (0,44), 1,892 (0,42), 2,458 (16,00), 2,518 (1,36), 2,850 (8,32), 3,210 (1,92), 3,226 (3,72), 3,241 (2,02), 3,574 (0,54), 3,594 (1,20), 3,611 (1,52), 3,628 (0,80), 3,724 (0,72), 3,741 (1,36), 3,756 (1,16), 3,759 (1,20), 3,776 (0,70), 3,919 (1,12), 3,936 (1,68), 3,951 (1,04), 5,333 (7,30), 7,027 (2,00), 7,047 (2,10), 7,284 (1,04), 7,296 (1,20), 7,300 (1,26), 7,312 (1,24), 7,448 (6,90), 7,743 (1,12), 7,747 (1,14), 7,762 (1,90), 7,766 (1,92), 7,781 (0,98), 7,786 (1,02), 7,949 (0,82), 7,964 (1,72), 7,979 (0,82), 8,517 (1,60), 8,519 (1,66), 8,529 (1,70), 8,531 (1,68). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,03 min. m/z = 419 $[M+H]^+$.	Intermediario 38, paso 5

150	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,811 (0,94), 0,824 (2,41), 0,829 (3,04), 0,837 (1,78), 0,846 (0,58), 0,872 (0,58), 0,880 (1,52), 0,888 (2,99), 0,907 (0,94), 2,463 (16,00), 2,518 (2,05), 2,523 (2,41), 2,855 (7,61), 2,902 (0,52), 3,150 (0,47), 3,164 (0,63), 3,178 (1,57), 3,183 (1,05), 3,199 (1,78), 3,202 (1,99), 3,207 (1,84), 3,212 (1,47), 3,227 (1,68), 3,231 (1,89), 3,242 (1,05), 3,261 (0,58), 3,411 (0,52), 3,417 (0,63), 3,438 (1,15), 3,444 (1,26), 3,465 (1,00), 3,471 (0,94), 3,507 (0,89), 3,513 (1,00), 3,535 (1,21), 3,542 (1,26), 3,562 (0,52), 3,568 (0,79), 3,589 (0,42), 3,604 (1,84), 3,619 (0,73), 3,629 (1,47), 3,634 (1,47), 3,681 (1,26), 3,687 (1,15), 3,710 (2,20), 3,738 (1,00), 5,337 (6,40), 7,033 (1,84), 7,052 (1,94), 7,286 (0,94), 7,289 (0,94), 7,298 (1,00), 7,301 (1,05), 7,305 (1,10), 7,307 (1,00), 7,317 (1,10), 7,319 (1,00), 7,452 (8,45), 7,747 (1,15), 7,752 (1,21), 7,766 (1,94), 7,771 (1,99), 7,785 (1,05), 7,790 (1,00), 7,824 (0,68), 8,034 (0,73), 8,049 (1,57), 8,064 (0,73), 8,519 (1,21), 8,521 (1,42), 8,523 (1,42), 8,525 (1,26), 8,531 (1,26), 8,533 (1,42), 8,535 (1,36), 8,537 (1,21). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,96 min. m/z = 435 $[M+H]^+$.	Intermediario 38, paso 5

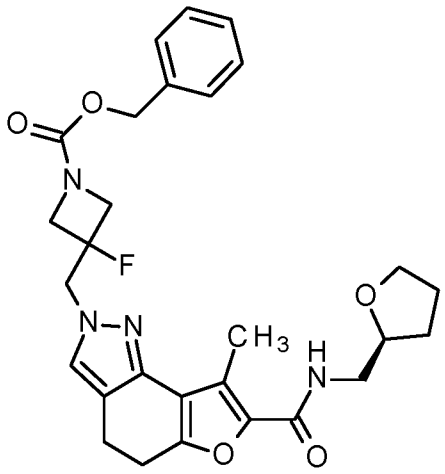
151	 8'–metil–2'–(piridin–3–ilmetil)–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,797 (0,89), 0,807 (2,43), 0,811 (2,84), 0,818 (1,54), 0,871 (1,29), 0,877 (2,84), 0,882 (2,12), 0,891 (0,89), 1,547 (0,44), 1,563 (0,62), 1,569 (0,57), 1,576 (0,50), 1,587 (0,52), 1,775 (0,52), 1,780 (0,49), 1,784 (0,42), 1,792 (0,76), 1,795 (0,69), 1,806 (0,71), 1,810 (0,81), 1,822 (0,57), 1,826 (0,59), 1,836 (0,52), 1,839 (0,49), 1,843 (0,52), 1,850 (0,62), 1,855 (0,49), 1,859 (0,59), 1,867 (0,42), 1,870 (0,47), 1,876 (0,42), 1,905 (0,49), 2,477 (16,00), 2,514 (2,84), 2,518 (2,90), 2,522 (2,38), 2,840 (7,25), 3,216 (1,29), 3,228 (2,57), 3,242 (1,34), 3,584 (0,45), 3,599 (0,99), 3,613 (1,14), 3,627 (0,71), 3,732 (0,60), 3,744 (0,91), 3,746 (1,04), 3,749 (0,69), 3,758 (1,04), 3,760 (0,87), 3,763 (0,72), 3,775 (0,69), 3,925 (0,96), 3,938 (1,49), 3,951 (0,96), 5,294 (5,81), 7,361 (1,06), 7,363 (1,04), 7,371 (1,11), 7,372 (1,02), 7,377 (1,16), 7,378 (1,18), 7,387 (1,24), 7,388 (1,18), 7,457 (8,21), 7,617 (0,77), 7,620 (1,23), 7,625 (0,82), 7,633 (0,69), 7,636 (1,06), 7,641 (0,72), 7,952 (0,65), 7,964 (1,43), 7,976 (0,65), 8,490 (1,66), 8,493 (3,27), 8,499 (2,97), 8,502 (1,58). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,99 min. m/z = 419 $[M+H]^+$.	Intermediario 39

152	 *N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–3–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,797 (0,91), 0,808 (2,57), 0,811 (2,96), 0,819 (1,61), 0,872 (1,39), 0,879 (3,00), 0,883 (2,26), 0,893 (0,91), 0,934 (0,43), 0,947 (0,48), 1,270 (7,87), 1,294 (8,65), 2,368 (0,70), 2,477 (16,00), 2,514 (6,43), 2,518 (6,35), 2,522 (5,17), 2,627 (0,78), 2,841 (7,61), 3,168 (0,65), 3,183 (2,04), 3,195 (1,52), 3,202 (1,52), 3,206 (1,91), 3,214 (0,78), 3,226 (2,17), 3,239 (0,91), 3,254 (0,61), 3,417 (0,43), 3,422 (0,61), 3,439 (1,09), 3,444 (1,17), 3,461 (0,96), 3,466 (0,87), 3,512 (0,83), 3,517 (0,91), 3,534 (1,13), 3,539 (1,13), 3,556 (0,52), 3,561 (0,70), 3,605 (1,61), 3,610 (1,30), 3,617 (0,65), 3,625 (1,35), 3,630 (1,35), 3,683 (1,17), 3,688 (1,00), 3,707 (1,78), 3,711 (1,91), 3,734 (0,83), 5,294 (6,13), 7,361 (1,09), 7,371 (1,13), 7,377 (1,22), 7,387 (1,26), 7,458 (8,17), 7,617 (0,87), 7,621 (1,22), 7,625 (0,83), 7,633 (0,74), 7,637 (1,13), 7,641 (0,70), 8,033 (0,74), 8,045 (1,57), 8,057 (0,70), 8,490 (1,87), 8,493 (3,48), 8,499 (3,00), 8,502 (1,61). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 0,92 min. m/z = 435 $[M+H]^+$.	Intermediario 39
153	 $N^{2'}$,$N^{2'}$,8'–trimetil–$N^{7'}$–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]spiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–2',7'(5'*H*)–dicarboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,918 (0,52), 0,938 (3,14), 0,944 (2,04), 0,961 (1,99), 0,967 (3,42), 0,987 (0,58), 1,555 (0,48), 1,571 (0,66), 1,579 (0,49), 1,587 (0,57), 1,600 (0,44), 1,779 (0,58), 1,785 (0,73), 1,800 (1,24), 1,819 (1,35), 1,836 (1,17), 1,850 (0,73), 1,858 (0,58), 1,862 (0,65), 1,867 (0,78), 1,881 (0,53), 1,888 (0,41), 1,898 (0,42), 2,520 (2,76), 2,525 (16,00), 2,904 (7,36), 3,146 (2,92), 3,227 (1,33), 3,229 (1,29), 3,243 (2,43), 3,260 (1,32), 3,585 (0,45), 3,602 (0,95), 3,605 (0,95), 3,622 (1,22), 3,640 (0,68), 3,735 (0,63), 3,750 (0,90), 3,752 (1,13), 3,767 (0,96), 3,770 (0,97), 3,788 (0,64), 3,935 (0,95), 3,951 (1,45), 3,966 (0,90), 7,829 (8,89), 8,061 (0,68), 8,076 (1,42), 8,090 (0,65). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,11 min. m/z = 399 $[M+H]^+$.	Intermediario 40–2

154	 *N*$^{7'}$–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–*N*$^{2'}$,*N*$^{2'}$,8'–trimetilspiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–2',7'(5'*H*)–dicarboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,919 (0,54), 0,940 (3,41), 0,945 (2,22), 0,962 (2,11), 0,968 (3,71), 0,989 (0,61), 2,526 (16,00), 2,905 (7,77), 3,146 (3,20), 3,177 (1,22), 3,188 (1,67), 3,196 (1,16), 3,212 (3,01), 3,216 (1,84), 3,227 (1,51), 3,241 (2,30), 3,258 (0,96), 3,277 (0,62), 3,418 (0,42), 3,424 (0,50), 3,445 (1,10), 3,452 (1,17), 3,472 (0,98), 3,479 (0,93), 3,514 (0,84), 3,519 (0,94), 3,542 (1,15), 3,548 (1,20), 3,569 (0,48), 3,575 (0,75), 3,610 (1,36), 3,615 (1,35), 3,623 (0,95), 3,638 (1,52), 3,690 (1,29), 3,696 (1,09), 3,719 (2,16), 3,745 (0,96), 7,830 (8,99), 8,136 (0,74), 8,150 (1,56), 8,166 (0,71). LC–MS (Procedimiento **A**); R_t = 1,01 min. m/z = 415 $[M+H]^+$.	Intermediario 40–2

Ejemplo 155:

3–fluoro–3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de bencilo



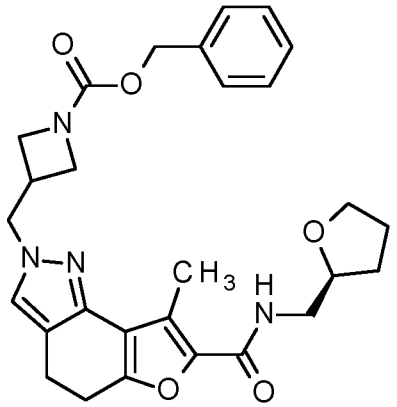
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Intermediario 43; 1,00 eq., 192 mg, 637 µmol) se hizo reaccionar con 3–fluoro–3–(hidroximetil)azetidin–1–carboxilato de bencilo (CAS Nro. [1374658–54–4]; 1,50 eq., 229 mg, 956 µmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 250 µL, 1,0 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 336 mg, 1,95 mmol) en tolueno (6 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/ EtOAc), el compuesto del título (219 mg, 64%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,60 (m, 1H), 1,75–1,90 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,81–2,91 (m, 4H), 3,20–3,27 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,91–4,05 (m, 3H), 4,30–4,37 (m, 2H), 4,62 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,30–7,38 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 8,00 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156:

3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de bencilo



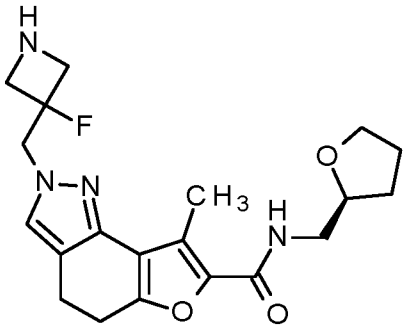
De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–1*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Intermediario 43; 1,00 eq., 233 mg, 773 µmol) del paso 1 se hizo reaccionar con 3–(hidroximetil)azetidin–1–carboxilato de bencilo (CAS Nro. [618446–42–7]; 1,50 eq., 208 µL, 1,16 mmol), tri–*n*–butilfosfina (CAS Nro. [998–40–3]; 1,6 eq., 310 µL, 1,2 mmol) y TMAD (CAS Nro. [10465–78–8]; 1,60 eq., 213 mg, 1,24 mmol) en tolueno (15 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc), el compuesto del título (420 mg, 80% de pureza, 86%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,73–1,91 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,81–2,90 (m, 4H), 2,95–3,05 (m, 1H), 3,18–3,28 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,78 (m, 3H), 3,91–3,97 (m, 3H), 4,29 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,28–7,38 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,98 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157:

2–[(3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



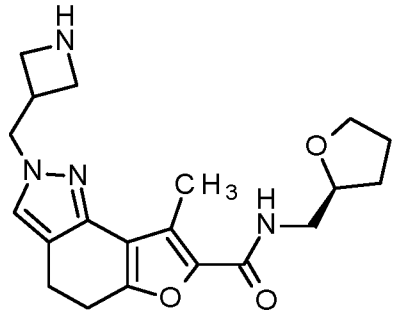
Una solución agitada de 3–fluoro–3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de bencilo (Ejemplo 155; 1,00 eq., 207 mg, 396 µmol) en etanol (5 ml) se purgó 3 veces con argón, se trató con paladio (10% sobre carbón; 10% molar, 4,2 mg, 3,9 µmol) y se evacuó nuevamente. La mezcla de reacción se asentó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Como la conversión no estaba completa, la mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se enjuagó con etanol y posteriormente una mezcla de etanol y diclorometano (1:1). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el material obtenido se sometió a las condiciones de hidrogenación que se describieron antes y se agitó hasta el día siguiente nuevamente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el residuo se enjuagó con etanol y posteriormente con una mezcla de etanol y diclorometano (1:1). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (189 mg, 78% de pureza, 99%). Una pequeña cantidad del producto en bruto (28 mg) se sometió a HPLC preparativa para proporcionar una fracción analíticamente pura (5,8 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,75–1,91 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,91 (m, 4H), 3,18–3,28 (m, 2H), 3,49–3,64 (m, 5H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,91–3,98 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,99 (t, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158:

2–(azetidin–3–ilmetil)–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



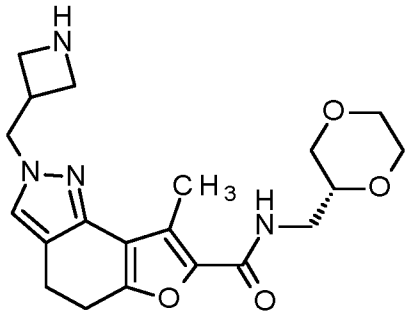
En analogía con el Ejemplo 157, 3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de bencilo (Ejemplo 156; 1,00 eq., 350 mg, 694 µmol) se hidrogenó en presencia de paladio (10% sobre carbón; 10% molar, 7,4 mg, 7,0 µmol) y ácido clorhídrico acuoso (1 N, 500 µL) en etanol (6 ml) a temperatura ambiente para proporcionar, tras la cromatografía en columna (Si–NH SiO_2, DCM/MeOH), el compuesto del título (105 mg, 43%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,74–1,91 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,81–2,90 (m, 4H), 2,95–3,02 (m, 1H), 3,18–3,28 (m, 4H), 3,46–3,50 (m, 1H), 3,58–3,64 (m, 2H), 3,73–3,78 (m, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,91–3,97 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,97 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159:

2–(azetidin–3–ilmetil)–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



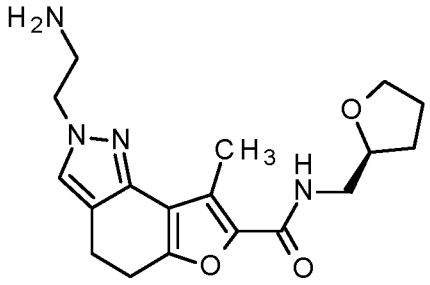
Una mezcla de 3–[(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (Ejemplo 110; 1,0 eq., 27 mg, 56 µmol) en CPME (2 ml) se trató con ácido clorhídrico (3 M en CPME; CAS Nro. [7647–01–0]; 10 eq., 180 µL, 550 µmol) y se agitó a RT durante 18 horas. El precipitado formado se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (3,7 mg, 17%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46 (s, 3H), 2,81–2,89 (m, 4H), 2,94–3,01 (m, 1H), 3,14–3,29 (m, 5H), 3,41–3,57 (m, 4H), 3,59–3,65 (m, 2H), 3,68–3,74 (m, 2H), 3,82 (t, 1H), 4,24 (d, 2H), 7,49–7,53 (m, 1H), 8,05 (t, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160:

2–(2–aminoetil)–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



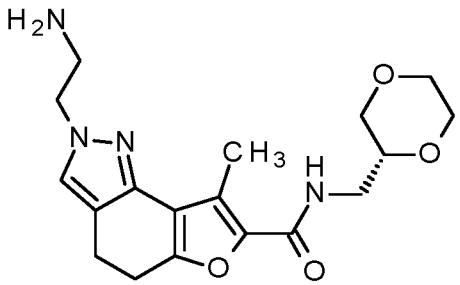
Una mezcla de [2–(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]carbamato de *ter*–butilo (Ejemplo 139; 1,00 eq., 118 mg, 265 µmol) en diclorometano (1,5 ml) se trató con TFA (CAS Nro. [76–05–1]; 10 eq., 200 µL, 2,7 mmol) y se agitó a RT hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano e hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces), las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico y se concentraron bajo presión reducida. La sal de TFA obtenida se tomó con diclorometano y se trató con hidróxido de amonio acuoso al 10% a RT bajo agitación. Las fases se separaron, y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (52 mg, 51%) como base libre.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,78–1,89 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,82–2,91 (m, 6H), 3,18–3,27 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,91–3,98 (m, 1H), 3,99–4,05 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,97 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161:

2–(2–aminoetil)–*N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



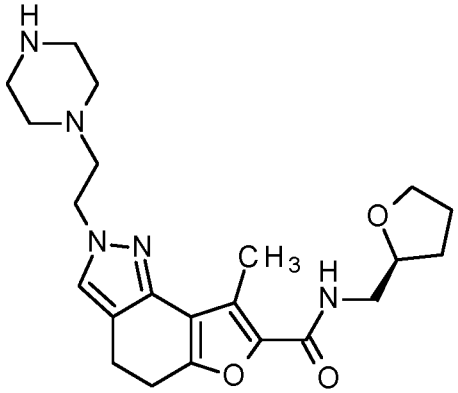
En analogía con el Ejemplo 160, [2–(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]carbamato de *ter*–butilo (Ejemplo 140; 1,0 eq., 64 mg, 139 µmol) se hizo reaccionar con TFA (CAS Nro. [76–05–1]; 10 eq., 110 µL, 1,4 mmol) en diclorometano (1 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la elaboración, el compuesto del título en bruto (21 mg, 38%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,47 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 6H), 3,15–3,25 (m, 3H), 3,44 (dt, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,59–3,65 (m, 2H), 3,68–3,74 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,05 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162:

8–metil–2–[2–(piperazin–1–il)etil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



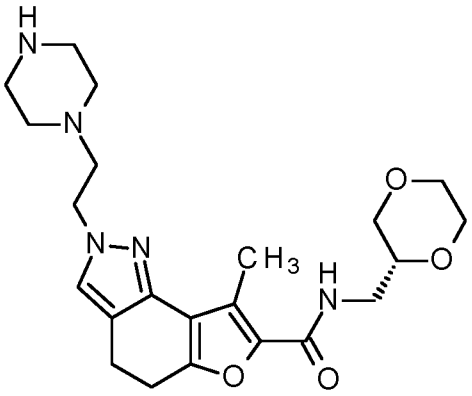
En analogía con el Ejemplo 160, 4–[2–(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (Ejemplo 141; 1,00 eq., 215 mg, 419 µmol) se hizo reaccionar con TFA (CAS Nro. [76–05–1]; 10 eq., 320 µL, 4,2 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la elaboración, el compuesto del título en bruto (82 mg, 40%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,76–1,90 (m, 3H), 2,35 (br. s., 4H), 2,47 (s, 3H), 2,60–2,69 (m, 6H), 2,81–2,90 (m, 4H), 3,18–3,27 (m, 2H), 3,57–3,64 (m, 1H), 3,71–3,80 (m, 1H), 3,91–3,97 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,97 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163:

***N*–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[2–(piperazin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida**



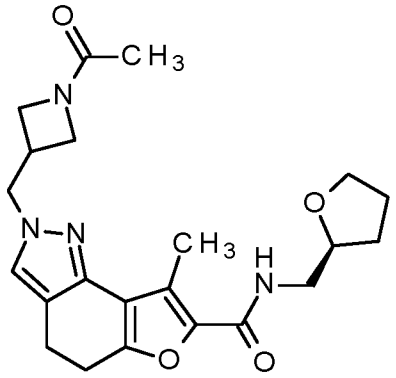
En analogía con el Ejemplo 160, 4–[2–(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (Ejemplo 142; 1,00 eq., 151 mg, 285 µmol) se hizo reaccionar con TFA (CAS Nro. [76–05–1]; 10 eq., 220 µL, 2,9 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a RT hasta el día siguiente para proporcionar, tras la elaboración, el compuesto del título en bruto (30 mg, 21%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,35 (br. s., 4H), 2,47 (s, 3H), 2,62–2,69 (m, 6H), 2,81–2,91 (m, 4H), 3,16–3,26 (m, 3H), 3,45 (dt, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,59–3,65 (m, 2H), 3,68–3,74 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,05 (t, 1H).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164:

2–[(1–acetilazetidin–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

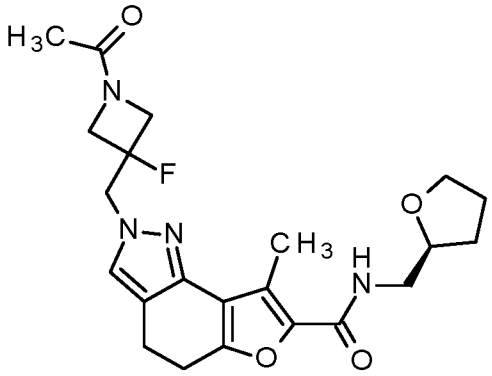


Una solución de 2–(azetidin–3–ilmetil)–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Ejemplo 158; 1,00 eq., 60,0 mg, 162 µmol) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de acetilo (CAS Nro. [75–36–5]; 1,0 eq., 12 µL, 160 µmol) y trietilamina (1,5 eq., 34 µL, 240 µmol) y se agitó a RT durante 5 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico, se concentraron bajo presión reducida, y el material obtenido se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,6 mg, 2%).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165:

2–[(1–acetil–3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



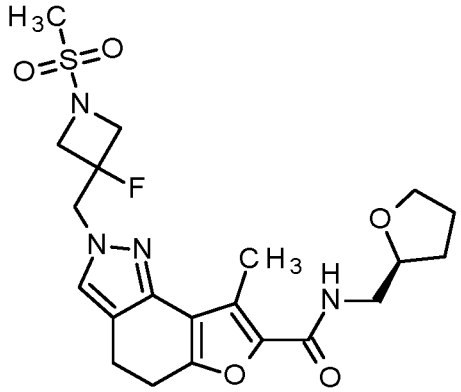
Una solución de 2–[(3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Ejemplo 157; 1,00 eq., 53,0 mg, 136 µmol) en DMF (1,5 ml) se trató con cloruro de acetilo (CAS Nro. [75–36–5]; 1,0 eq., 10 µL, 140 µmol) y trietilamina (1,5 eq., 29 µL, 200 µmol) y se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico, se concentraron bajo presión reducida, y el material obtenido se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 22%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,75–1,90 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 3,18–3,27 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,82–3,98 (m, 2H), 4,18–4,28 (m, 2H), 4,41–4,50 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,00 (t, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166:

2–{[3–fluoro–1–(metilsulfonil)azetidin–3–il]metil}–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



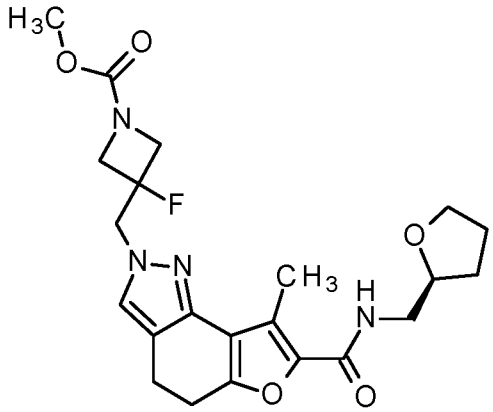
Una solución de 2–[(3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Ejemplo 157; 1,00 eq., 53,0 mg, 136 µmol) en DMF (1,5 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (CAS Nro. [124–63–0]; 1,0 eq., 11 µL, 140 µmol) y trietilamina (1,5 eq., 29 µL, 200 µmol) y se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico, se concentraron bajo presión reducida, y el material obtenido se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 18%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,76–1,91 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,21–3,25 (m, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,91–3,98 (m, 1H), 4,05–4,13 (m, 2H), 4,19–4,26 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,00 (t, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167:

3–fluoro–3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de metilo



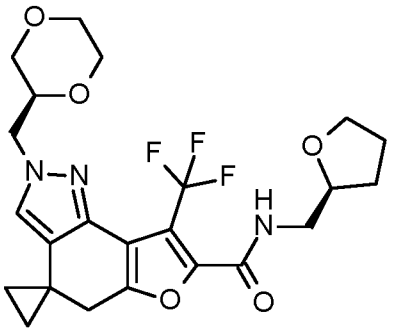
Una solución de 2–[(3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Ejemplo 157; 1,00 eq., 53,0 mg, 136 µmol) en DMF (1,5 ml) se trató con carbonocloroidoato de metilo (CAS Nro. [79–22–1]; 1,0 eq., 11 µL, 140 µmol) y trietilamina (1,5 eq., 29 µL, 200 µmol) y se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con un filtro hidrofóbico, se concentraron bajo presión reducida, y el material obtenido se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 15%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,61 (m, 1H), 1,76–1,91 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 3,18–3,28 (m, 2H), 3,57–3,64 (m, 4H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,91–4,03 (m, 3H), 4,26–4,33 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,00 (t, 1H).

LC–MS (Procedimiento **A**): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168:

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida



De acuerdo con GP G (condiciones A), ácido 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico (Intermediario 50; 1,0 eq., 45 mg, 110 µmol) se hizo reaccionar con 1–[(2S)–tetrahidrofurano–2–il]metanamina (CAS Nro. [7175–81–7]; 1,5 eq., 17 µL, 170 µmol), HATU (CAS Nro. [148893–10–1]; 1,5 eq., 64 mg, 170 µmol) y *N,N*–diisopropiletilamina (CAS Nro. [7087–68–5]; 3,0 eq., 59 µL, 340 µmol) en DMF (1,5 ml) a RT durante 5 días para proporcionar, tras la HPLC preparativa, el compuesto del título (26 mg, 45%).

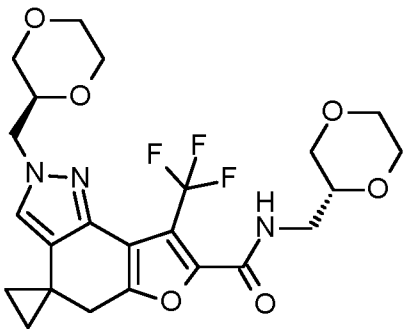
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,80–0,91 (m, 4H), 1,54–1,60 (m, 1H), 1,77–1,94 (m, 3H), 2,86–2,96 (m, 2H), 3,22–3,29 (m, 3H), 3,43 (dt, 1H), 3,53 (dt, 1H), 3,60–3,65 (m, 2H), 3,71–3,83 (m, 4H), 3,83–3,98 (m, 1H), 4,00–4,10 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,72 (t, 1H).

^{19}F RMN (377 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –55,15 (s, 3F).

UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169:

***N*–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida**



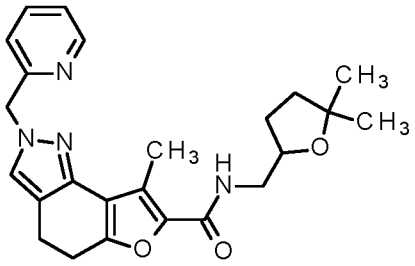
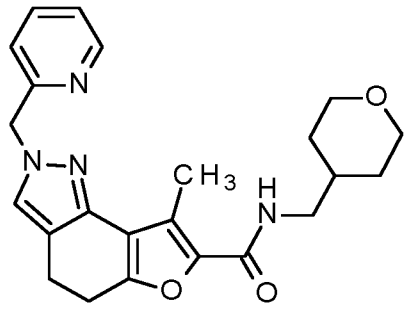
De acuerdo con GP G (condiciones A), ácido 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxílico (Intermediario 50; 1,0 eq., 45 mg, 110 µmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de 1–[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metanamina (1:1) (CAS Nro. [1523541–84–5]; 1,2 eq., 21 mg, 140 µmol), HATU (CAS Nro. [148893–10–1]; 1,5 eq., 64 mg, 170 µmol) y *N,N*–diisopropiletilamina (CAS Nro. [7087–68–5]; 3,0 eq., 59 µL, 340 µmol) en DMF (1,5 ml) a RT durante 5 días para proporcionar, tras la HPLC preparativa, el compuesto del título (29 mg, 50%).

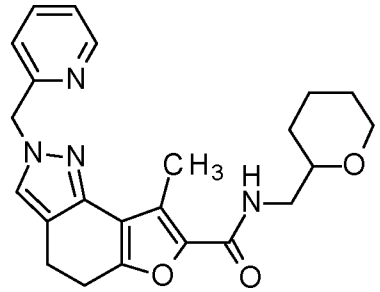
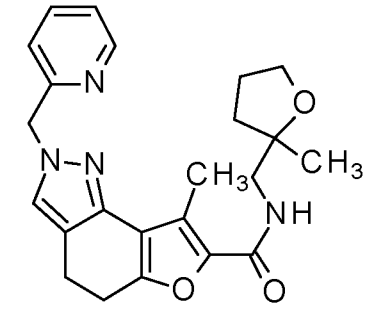
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,80–0,92 (m, 4H), 2,86–2,96 (m, 2H), 3,19–3,30 (m, 4H), 3,40–3,48 (m, 2H), 3,50–3,58 (m, 2H), 3,58–3,66 (m, 3H), 3,70–3,75 (m, 4H), 3,80–3,84 (m, 1H), 4,00–4,10 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,76 (t, 1H).

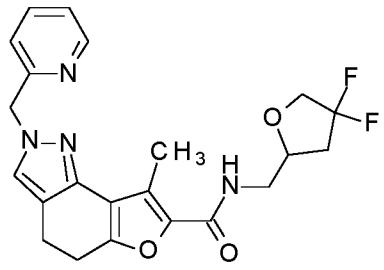
^{19}F RMN (377 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –54,99 (s, 3F).

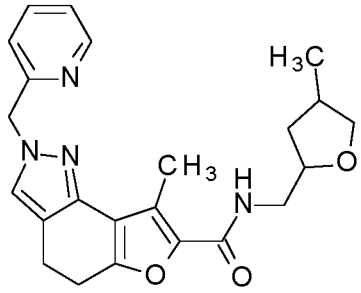
UPLC–MS (Procedimiento **1**): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$.

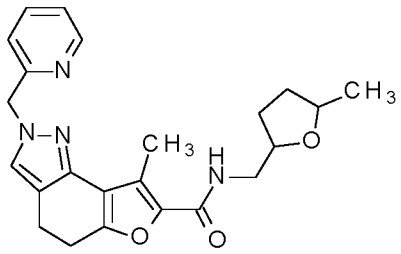
Tabla 4: Los siguientes ejemplos (170 a 211) se prepararon por analogía con el ejemplo 3 partiendo de los intermediarios dados y aminas comercialmente disponibles (o sus sales), aplicando el procedimiento general indicado.

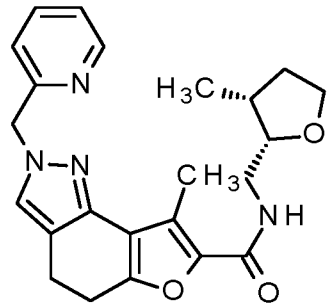
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos	Procedimientos de preparación o separación
170	 N–{[(2±)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,863 (0,47), 0,881 (1,20), 0,899 (0,59), 1,139 (12,49), 1,151 (1,29), 1,200 (12,39), 1,219 (1,24), 1,234 (0,41), 1,649 (0,56), 1,657 (0,70), 1,673 (2,40), 1,679 (3,40), 1,683 (3,55), 1,702 (0,89), 1,718 (0,43), 1,723 (0,43), 1,937 (0,42), 1,951 (0,74), 1,961 (0,46), 1,973 (0,63), 2,338 (0,85), 2,442 (16,00), 2,520 (8,44), 2,525 (5,93), 2,680 (0,80), 2,743 (1,44), 2,885 (2,85), 2,892 (8,97), 2,899 (3,06), 3,205 (0,93), 3,215 (1,01), 3,221 (1,75), 3,229 (1,73), 3,236 (1,04), 3,244 (0,99), 4,009 (0,74), 4,024 (0,98), 4,039 (0,59), 5,384 (6,36), 5,807 (0,54), 7,060 (1,75), 7,080 (1,82), 7,291 (0,87), 7,294 (0,91), 7,303 (0,91), 7,306 (0,98), 7,312 (1,24), 7,322 (1,05), 7,325 (0,96), 7,335 (0,46), 7,635 (5,02), 7,752 (1,05), 7,757 (1,10), 7,761 (0,45), 7,771 (1,83), 7,776 (1,88), 7,790 (1,00), 7,795 (0,98), 7,903 (0,67), 7,918 (1,40), 7,933 (0,66), 8,529 (1,11), 8,531 (1,31), 8,534 (1,31), 8,536 (1,27), 8,541 (1,25), 8,543 (1,41), 8,546 (1,28), 8,548 (1,22), 8,637 (0,60). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 2 mg, 1% de rendimiento, 95% de pureza Racemato
171	 8–metil–N–[(oxan–4–il)metil]–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,003 (8,00), 1,111 (0,46), 1,130 (0,97), 1,141 (1,10), 1,162 (1,17), 1,173 (1,06), 1,192 (0,53), 1,203 (0,47), 1,531 (1,51), 1,564 (1,25), 1,729 (0,40), 1,739 (0,44), 1,749 (0,51), 1,758 (0,61), 1,767 (0,46), 2,306 (0,69), 2,404 (0,71), 2,438 (16,00), 2,522 (2,75), 2,673 (0,72), 2,880 (4,00), 2,888 (9,86), 2,895 (3,71), 3,063 (1,85), 3,079 (2,92), 3,096 (1,69), 3,207 (1,10), 3,211 (1,25), 3,236 (2,26), 3,240 (2,27), 3,265 (1,38), 3,808 (1,45), 3,815 (1,43), 3,837 (1,34), 3,843 (1,25), 5,380 (7,22), 7,056 (1,87), 7,076 (1,96), 7,289 (0,99), 7,291 (1,00), 7,303 (1,12), 7,308 (1,16), 7,320 (1,09), 7,629 (5,18), 7,749 (1,12), 7,754 (1,09), 7,769 (1,84), 7,773 (1,82), 7,788 (0,95), 7,792 (0,91), 8,116 (0,75), 8,132 (1,55), 8,146 (0,72), 8,529 (1,52), 8,531 (1,54), 8,541 (1,48), 8,543 (1,44). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M–H]^–$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 30 mg, 22% de rendimiento, 95% de pureza

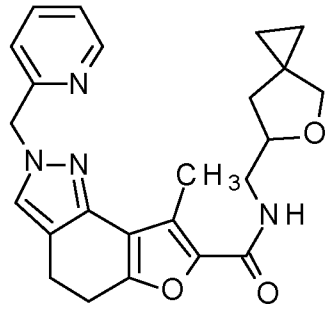
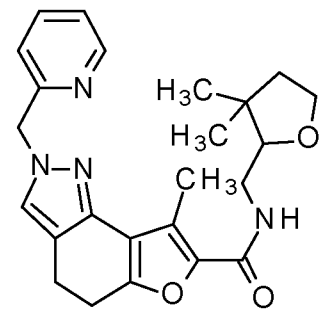
172	 8–metil–N–{[(2±)–oxan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (1,90), 0,948 (1,85), 1,103 (0,28), 1,108 (0,28), 1,132 (0,49), 1,144 (0,36), 1,149 (0,33), 1,408 (0,86), 1,410 (0,86), 1,415 (0,89), 1,425 (1,27), 1,536 (0,48), 1,539 (0,43), 1,565 (0,39), 1,568 (0,41), 1,741 (0,48), 1,745 (0,45), 1,747 (0,47), 1,750 (0,51), 1,754 (0,51), 1,765 (0,37), 2,331 (4,37), 2,404 (8,20), 2,522 (16,00), 2,669 (5,89), 2,673 (4,34), 2,788 (0,39), 2,798 (0,51), 2,807 (1,40), 2,824 (1,28), 2,852 (1,35), 2,870 (1,47), 2,877 (0,46), 2,879 (0,52), 3,155 (0,63), 3,165 (0,72), 3,171 (1,07), 3,179 (1,09), 3,187 (0,81), 3,193 (0,74), 3,828 (0,46), 3,834 (0,54), 3,855 (0,45), 3,864 (0,44), 5,619 (3,04), 6,806 (0,98), 6,825 (0,97), 7,261 (0,53), 7,275 (0,60), 7,280 (0,57), 7,293 (0,58), 7,422 (3,27), 7,710 (0,57), 7,715 (0,55), 7,730 (0,95), 7,735 (0,91), 7,749 (0,47), 7,754 (0,50), 8,035 (0,83), 8,520 (0,80), 8,522 (0,82), 8,524 (0,78), 8,532 (0,87), 8,534 (0,82), 8,545 (0,87). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 1,3 mg, 1% de rendimiento, 95% de pureza Racemato
173	 8–metil–N–{[(2±)–2–metiloxolan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,934 (0,66), 0,951 (0,67), 1,100 (0,73), 1,119 (13,39), 1,518 (0,61), 1,529 (0,76), 1,536 (0,81), 1,549 (0,63), 1,829 (0,41), 1,845 (1,15), 1,855 (2,27), 1,862 (2,14), 1,868 (2,50), 1,875 (1,78), 1,884 (1,17), 2,334 (1,63), 2,338 (0,73), 2,412 (0,72), 2,448 (16,00), 2,520 (7,88), 2,525 (5,08), 2,676 (1,67), 2,680 (0,74), 2,866 (0,46), 2,885 (2,62), 2,895 (4,63), 2,899 (4,89), 2,910 (3,13), 3,233 (1,92), 3,240 (1,80), 3,248 (1,77), 3,256 (1,85), 3,722 (1,55), 3,738 (2,82), 3,754 (1,43), 5,385 (6,60), 7,057 (1,74), 7,077 (1,81), 7,294 (0,91), 7,306 (0,99), 7,310 (1,02), 7,322 (0,95), 7,325 (0,92), 7,636 (4,92), 7,689 (0,67), 7,705 (1,40), 7,721 (0,68), 7,752 (1,04), 7,757 (1,08), 7,771 (1,79), 7,776 (1,80), 7,790 (0,92), 7,795 (0,89), 8,530 (1,14), 8,532 (1,34), 8,534 (1,36), 8,537 (1,20), 8,542 (1,12), 8,544 (1,30), 8,546 (1,23), 8,549 (1,10). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M–H]^-$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 29 mg, 21% de rendimiento, 95% de pureza Racemato

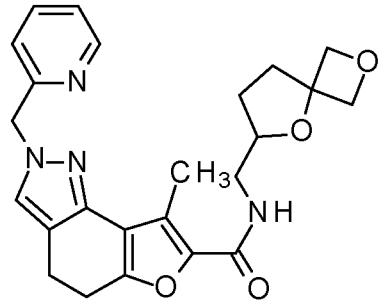
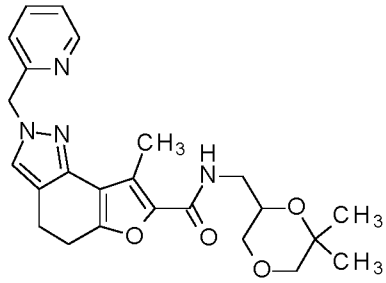
174	 N–{[(2±)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,882 (0,64), 2,334 (1,13), 2,338 (0,49), 2,447 (16,00), 2,520 (5,45), 2,525 (3,48), 2,539 (0,61), 2,680 (0,50), 2,888 (2,67), 2,896 (7,77), 2,905 (3,08), 3,357 (1,39), 3,371 (0,67), 3,406 (0,52), 3,422 (0,98), 3,438 (0,73), 3,456 (0,52), 3,792 (0,46), 3,819 (0,63), 3,823 (0,60), 3,831 (0,46), 3,850 (0,62), 3,857 (0,63), 3,889 (0,52), 4,009 (0,44), 4,038 (1,15), 4,067 (1,03), 4,253 (0,64), 4,270 (0,94), 4,287 (0,58), 5,385 (6,33), 7,063 (1,70), 7,083 (1,77), 7,292 (0,89), 7,294 (0,88), 7,304 (0,92), 7,306 (0,95), 7,311 (1,01), 7,313 (0,93), 7,323 (0,99), 7,325 (0,91), 7,638 (4,94), 7,753 (1,09), 7,757 (1,10), 7,772 (1,78), 7,776 (1,72), 7,791 (0,93), 7,796 (0,92), 8,166 (0,65), 8,181 (1,39), 8,196 (0,65), 8,530 (1,14), 8,532 (1,28), 8,534 (1,32), 8,536 (1,17), 8,542 (1,21), 8,544 (1,30), 8,546 (1,25), 8,548 (1,08). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 33 mg, 23% de rendimiento, 95% de pureza Racemato

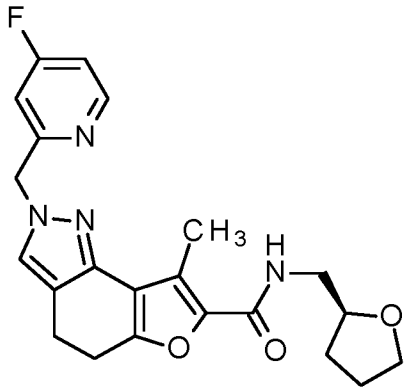
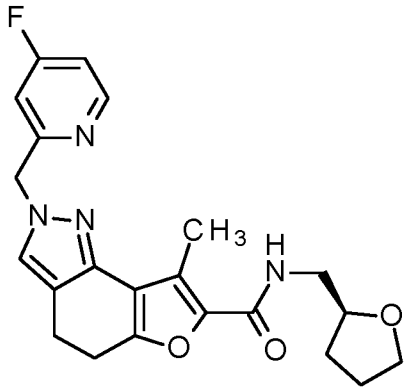
175	 8–metil–N–[(4–metiltetrahidrofuran–2–il)metil]–2–(2–piridilmetil)–4,5–dihidrofuro[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,956 (1,90), 0,972 (2,18), 0,979 (6,50), 0,996 (6,72), 1,116 (0,43), 1,138 (0,80), 1,147 (0,50), 1,160 (0,48), 1,169 (0,83), 1,190 (0,47), 1,460 (0,11), 1,478 (0,18), 1,491 (0,14), 1,496 (0,13), 1,509 (0,22), 1,527 (0,14), 1,775 (0,12), 1,789 (0,12), 1,794 (0,14), 1,808 (0,16), 1,819 (0,11), 1,825 (0,12), 1,839 (0,12), 2,062 (0,35), 2,080 (0,57), 2,097 (0,55), 2,111 (0,57), 2,127 (0,45), 2,204 (0,32), 2,224 (0,48), 2,242 (0,47), 2,262 (0,33), 2,332 (0,68), 2,439 (16,00), 2,518 (3,03), 2,523 (2,10), 2,594 (0,19), 2,673 (0,68), 2,740 (0,21), 2,882 (2,93), 2,889 (8,94), 2,896 (3,14), 3,138 (0,27), 3,159 (0,35), 3,177 (0,30), 3,195 (0,35), 3,211 (0,67), 3,222 (1,25), 3,242 (2,27), 3,262 (2,15), 3,276 (1,85), 3,294 (1,09), 3,750 (1,04), 3,769 (1,44), 3,788 (0,97), 3,863 (0,28), 3,880 (0,32), 3,900 (0,25), 3,934 (0,22), 3,950 (0,65), 3,965 (0,67), 3,971 (0,67), 3,981 (0,29), 3,986 (0,57), 4,002 (0,19), 4,026 (0,16), 4,041 (0,18), 4,045 (0,17), 4,059 (0,14), 5,382 (6,26), 7,058 (1,60), 7,078 (1,66), 7,289 (0,87), 7,291 (0,84), 7,300 (0,89), 7,303 (0,93), 7,307 (1,01), 7,310 (0,95), 7,319 (0,99), 7,632 (5,02), 7,749 (1,08), 7,754 (1,05), 7,769 (1,71), 7,773 (1,77), 7,788 (0,95), 7,792 (0,94), 7,957 (0,66), 7,972 (1,39), 7,986 (0,64), 8,527 (1,10), 8,529 (1,29), 8,532 (1,29), 8,534 (1,15), 8,539 (1,14), 8,541 (1,29), 8,544 (1,22), 8,546 (1,05). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 29 mg, 21% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 4 isómeros

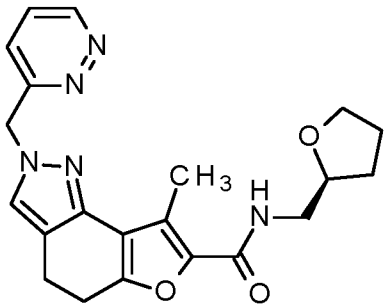
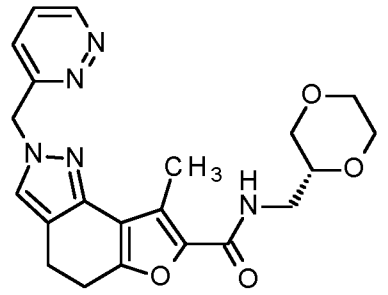
176	 8–metil–N–{[(2±,5±)–5–metiloxolan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,104 (1,59), 1,120 (1,62), 1,153 (7,15), 1,168 (7,28), 1,351 (0,48), 1,370 (0,60), 1,389 (0,45), 1,399 (0,45), 1,417 (0,26), 1,565 (0,11), 1,576 (0,09), 1,582 (0,12), 1,597 (0,14), 1,606 (0,26), 1,618 (0,33), 1,621 (0,29), 1,634 (0,46), 1,640 (0,31), 1,649 (0,48), 1,652 (0,41), 1,659 (0,40), 1,663 (0,41), 1,668 (0,27), 1,675 (0,33), 1,821 (0,24), 1,840 (0,50), 1,861 (0,76), 1,873 (0,44), 1,878 (0,49), 1,890 (0,71), 1,896 (0,84), 1,904 (0,63), 1,911 (0,57), 1,913 (0,56), 1,925 (0,50), 1,928 (0,48), 1,932 (0,38), 1,933 (0,36), 1,939 (0,39), 1,946 (0,34), 1,949 (0,30), 1,961 (0,28), 1,968 (0,16), 1,974 (0,14), 1,981 (0,15), 1,986 (0,12), 1,990 (0,13), 1,996 (0,11), 2,000 (0,07), 2,004 (0,11), 2,010 (0,08), 2,014 (0,07), 2,025 (0,07), 2,443 (16,00), 2,520 (2,07), 2,525 (1,40), 2,885 (2,97), 2,892 (8,72), 2,899 (3,06), 3,206 (0,35), 3,226 (1,49), 3,241 (2,87), 3,256 (1,54), 3,847 (0,53), 3,862 (0,86), 3,877 (0,65), 3,882 (0,65), 3,897 (0,51), 3,905 (0,74), 3,920 (0,95), 3,937 (0,68), 3,952 (0,19), 4,007 (0,11), 4,023 (0,19), 4,027 (0,12), 4,038 (0,15), 4,042 (0,17), 4,056 (0,14), 4,061 (0,19), 4,077 (0,25), 4,093 (0,16), 5,384 (6,63), 7,061 (1,79), 7,080 (1,86), 7,290 (0,91), 7,293 (0,88), 7,302 (0,94), 7,306 (0,97), 7,309 (1,06), 7,321 (1,02), 7,635 (5,13), 7,752 (1,10), 7,756 (1,07), 7,771 (1,77), 7,776 (1,81), 7,790 (0,95), 7,795 (0,94), 7,944 (0,59), 7,959 (1,29), 7,974 (0,67), 8,529 (1,17), 8,531 (1,34), 8,534 (1,34), 8,536 (1,18), 8,541 (1,19), 8,543 (1,33), 8,546 (1,25), 8,548 (1,08). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 39 mg, 28% de rendimiento, 95% de pureza mezcla de isómeros trans y cis

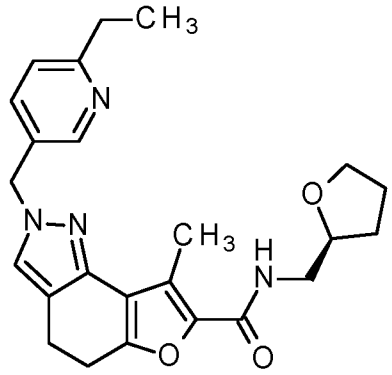
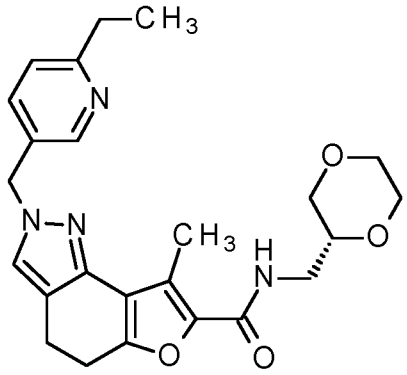
177	 2,5–anhidro–1,3,4–trideoxi–3–metil–1–({8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carbonil}amino)–D–treo–pentitol (Racemato)	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,928 (7,56), 0,946 (7,81), 0,957 (0,56), 1,509 (0,50), 1,513 (0,41), 1,523 (0,70), 1,527 (0,58), 1,538 (0,61), 1,543 (0,75), 1,553 (0,49), 1,557 (0,57), 2,011 (0,44), 2,016 (0,55), 2,026 (0,44), 2,029 (0,61), 2,035 (0,57), 2,041 (0,46), 2,044 (0,54), 2,050 (0,55), 2,060 (0,57), 2,065 (0,47), 2,235 (0,59), 2,253 (0,83), 2,270 (0,56), 2,334 (1,01), 2,338 (0,45), 2,441 (16,00), 2,520 (5,28), 2,525 (3,36), 2,676 (1,04), 2,680 (0,46), 2,742 (0,74), 2,883 (2,64), 2,892 (7,32), 2,901 (3,19), 3,133 (0,45), 3,140 (0,43), 3,153 (1,02), 3,166 (0,54), 3,173 (0,69), 3,187 (0,57), 3,298 (0,73), 3,313 (1,53), 3,359 (0,85), 3,583 (0,65), 3,598 (0,78), 3,603 (1,65), 3,619 (1,61), 3,624 (0,96), 3,640 (0,82), 3,792 (0,70), 3,808 (0,81), 3,813 (1,37), 3,827 (1,35), 3,832 (0,72), 3,847 (0,57), 3,862 (0,63), 3,874 (0,84), 3,883 (0,72), 3,890 (0,74), 3,897 (0,80), 3,910 (0,55), 5,384 (6,41), 7,061 (1,72), 7,081 (1,81), 7,290 (0,84), 7,294 (0,87), 7,302 (0,87), 7,306 (0,96), 7,309 (1,03), 7,312 (0,93), 7,321 (1,09), 7,325 (0,95), 7,634 (4,83), 7,752 (1,01), 7,757 (1,12), 7,771 (1,82), 7,776 (1,87), 7,790 (0,98), 7,795 (0,96), 7,822 (0,69), 7,837 (1,30), 7,851 (0,69), 8,529 (1,08), 8,531 (1,25), 8,534 (1,32), 8,536 (1,21), 8,541 (1,20), 8,543 (1,35), 8,546 (1,34), 8,548 (1,20). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 15 mg, 11% de rendimiento, 92% de pureza Racemato

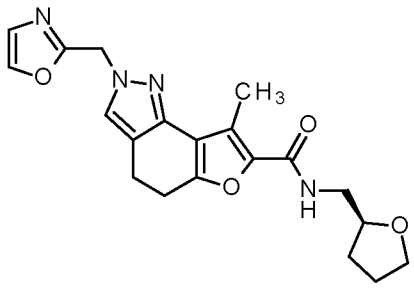
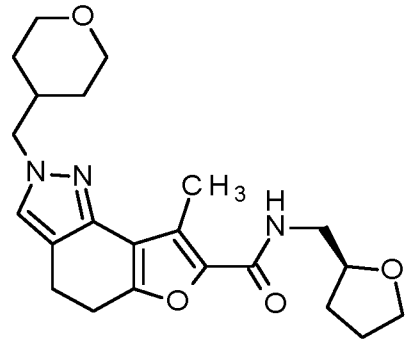
178	 8–metil–N–{[(6±)–5–oxaspiro[2.4]heptan–6–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,496 (0,58), 0,512 (1,19), 0,528 (1,19), 0,569 (0,89), 0,581 (2,01), 0,585 (1,46), 0,598 (2,72), 0,603 (2,02), 0,614 (1,35), 0,626 (1,53), 0,642 (0,91), 0,934 (0,46), 0,951 (0,47), 1,647 (0,94), 1,663 (0,97), 1,678 (1,23), 1,693 (1,23), 1,856 (1,19), 1,873 (1,35), 1,886 (1,03), 1,903 (0,95), 2,334 (0,87), 2,338 (0,41), 2,442 (16,00), 2,520 (4,59), 2,525 (2,85), 2,676 (0,87), 2,884 (3,05), 2,892 (9,13), 2,899 (3,40), 3,295 (0,45), 3,313 (1,85), 3,370 (0,54), 3,530 (1,87), 3,550 (3,24), 3,600 (3,36), 3,619 (2,00), 4,137 (1,04), 4,152 (1,52), 4,168 (1,02), 5,384 (6,73), 7,062 (1,82), 7,082 (1,89), 7,291 (0,91), 7,294 (0,92), 7,303 (0,96), 7,306 (1,01), 7,310 (1,07), 7,313 (1,01), 7,322 (1,04), 7,325 (0,99), 7,635 (5,20), 7,752 (1,09), 7,757 (1,08), 7,772 (1,77), 7,776 (1,82), 7,791 (0,96), 7,795 (0,96), 8,007 (0,72), 8,022 (1,53), 8,037 (0,72), 8,529 (1,18), 8,532 (1,33), 8,534 (1,40), 8,536 (1,20), 8,541 (1,24), 8,544 (1,39), 8,547 (1,54). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 17 mg, 12% de rendimiento, 95% de pureza Racemato
179	 N–{[(2±)–3,3–dimetiloxolan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,938 (12,06), 1,049 (15,08), 1,685 (1,21), 1,698 (1,82), 1,704 (1,34), 1,718 (2,53), 1,737 (0,96), 2,334 (0,93), 2,338 (0,44), 2,440 (16,00), 2,520 (4,74), 2,525 (3,05), 2,676 (0,95), 2,680 (0,43), 2,883 (3,17), 2,889 (9,94), 2,896 (3,43), 3,067 (0,45), 3,080 (0,53), 3,088 (0,51), 3,101 (0,97), 3,115 (0,54), 3,122 (0,71), 3,136 (0,60), 3,365 (0,97), 3,374 (0,63), 3,383 (0,67), 3,389 (0,54), 3,398 (0,60), 3,469 (1,35), 3,479 (1,35), 3,491 (1,36), 3,500 (1,05), 3,644 (0,54), 3,657 (0,59), 3,665 (1,50), 3,677 (1,38), 3,686 (1,00), 3,698 (0,79), 3,736 (0,82), 3,755 (2,23), 3,776 (1,82), 3,795 (0,55), 5,384 (6,57), 7,058 (1,78), 7,078 (1,86), 7,290 (0,89), 7,293 (0,89), 7,302 (0,93), 7,305 (0,96), 7,309 (1,04), 7,312 (0,99), 7,322 (1,02), 7,324 (0,97), 7,634 (5,14), 7,752 (1,10), 7,756 (1,16), 7,771 (1,84), 7,775 (1,82), 7,790 (0,92), 7,795 (0,93), 7,871 (0,72), 7,885 (1,42), 7,900 (0,69), 8,529 (1,15), 8,531 (1,31), 8,534 (1,35), 8,536 (1,21), 8,541 (1,19), 8,543 (1,31), 8,546 (1,28), 8,548 (1,11). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 16 mg, 11% de rendimiento, 95% de pureza Racemato

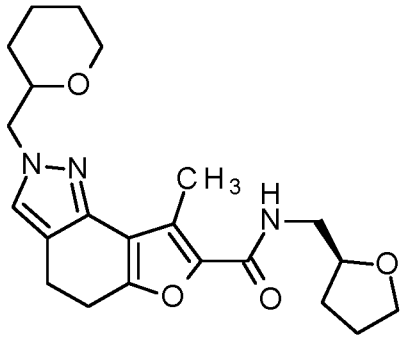
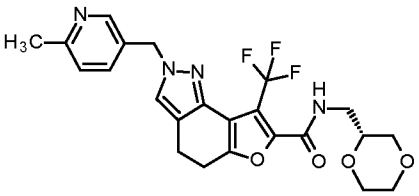
180	 N–{[(6±)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,588 (0,60), 1,604 (0,66), 1,619 (0,76), 1,635 (0,74), 1,876 (0,45), 1,891 (0,71), 1,910 (0,76), 1,925 (0,47), 2,048 (0,48), 2,068 (0,87), 2,080 (0,83), 2,087 (0,42), 2,099 (1,51), 2,119 (0,60), 2,160 (0,66), 2,174 (0,73), 2,180 (0,75), 2,193 (0,76), 2,206 (0,46), 2,211 (0,42), 2,443 (16,00), 2,520 (4,04), 2,525 (2,63), 2,888 (2,71), 2,897 (7,12), 2,907 (3,17), 3,182 (0,85), 3,197 (1,78), 3,209 (1,77), 3,224 (0,92), 4,054 (0,92), 4,070 (1,44), 4,086 (0,90), 4,442 (1,82), 4,451 (1,78), 4,458 (2,20), 4,467 (2,25), 4,557 (2,34), 4,574 (1,87), 4,586 (2,22), 4,602 (1,73), 5,385 (6,39), 7,061 (1,75), 7,080 (1,84), 7,291 (0,94), 7,294 (0,92), 7,303 (0,98), 7,306 (1,00), 7,310 (1,08), 7,313 (1,01), 7,322 (1,07), 7,325 (1,00), 7,636 (5,14), 7,752 (1,12), 7,757 (1,16), 7,771 (1,87), 7,776 (1,84), 7,790 (0,95), 7,795 (0,96), 8,052 (0,69), 8,067 (1,48), 8,082 (0,66), 8,529 (1,17), 8,532 (1,28), 8,534 (1,38), 8,536 (1,16), 8,541 (1,24), 8,544 (1,32), 8,546 (1,32), 8,548 (1,25). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 16 mg, 11% de rendimiento, 95% de pureza Racemato
181	 N–{[(2±)–6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,933 (0,84), 0,950 (0,85), 1,044 (12,82), 1,060 (0,44), 1,234 (10,78), 2,441 (16,00), 2,520 (4,37), 2,524 (2,68), 2,885 (2,95), 2,892 (8,94), 2,901 (3,36), 2,989 (0,41), 3,007 (1,09), 3,035 (1,77), 3,063 (1,24), 3,096 (1,66), 3,113 (1,03), 3,126 (2,12), 3,146 (2,12), 3,161 (0,87), 3,362 (0,44), 3,426 (2,29), 3,453 (1,93), 3,709 (1,05), 3,715 (1,18), 3,737 (0,98), 3,744 (1,06), 3,875 (0,54), 3,886 (0,48), 3,895 (0,58), 5,384 (6,59), 7,058 (1,81), 7,077 (1,91), 7,290 (0,90), 7,293 (0,89), 7,302 (0,96), 7,306 (1,00), 7,309 (1,14), 7,321 (1,07), 7,324 (0,98), 7,635 (5,32), 7,752 (1,08), 7,756 (1,15), 7,771 (1,89), 7,775 (1,90), 7,790 (1,00), 7,794 (0,94), 8,032 (0,73), 8,047 (1,51), 8,063 (0,70), 8,529 (1,19), 8,531 (1,36), 8,533 (1,39), 8,536 (1,26), 8,541 (1,24), 8,543 (1,43), 8,545 (1,32), 8,548 (1,20). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$	Intermediario 2 GP H Condiciones B 18 mg, 12% de rendimiento, 95% de pureza Racemato

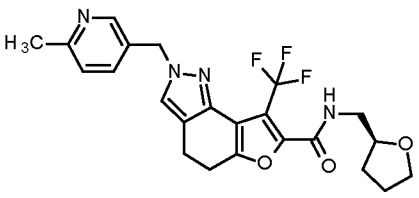
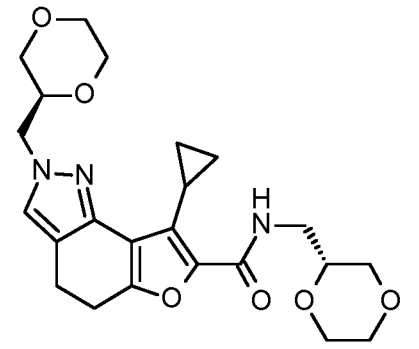
182	 2–[(4–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,550 (0,49), 1,566 (0,70), 1,574 (0,51), 1,582 (0,59), 1,590 (0,44), 1,774 (0,54), 1,781 (0,68), 1,796 (1,22), 1,814 (1,36), 1,831 (1,29), 1,842 (0,73), 1,852 (0,60), 1,860 (0,80), 1,874 (0,57), 1,881 (0,43), 2,334 (1,11), 2,338 (0,51), 2,441 (16,00), 2,520 (5,91), 2,525 (3,73), 2,742 (0,58), 2,878 (2,66), 2,887 (7,26), 2,896 (3,16), 3,211 (1,08), 3,217 (1,09), 3,227 (2,03), 3,232 (1,97), 3,243 (1,11), 3,247 (1,15), 3,583 (0,44), 3,599 (0,93), 3,603 (0,92), 3,619 (1,26), 3,638 (0,69), 3,733 (0,60), 3,750 (1,14), 3,764 (0,94), 3,768 (0,97), 3,785 (0,63), 3,927 (0,96), 3,943 (1,43), 3,959 (0,88), 5,390 (5,71), 7,185 (1,13), 7,196 (1,17), 7,206 (1,26), 7,218 (1,23), 7,630 (4,95), 7,693 (0,96), 7,700 (0,98), 7,715 (1,72), 7,722 (1,72), 7,736 (0,86), 7,744 (0,92), 7,969 (0,68), 7,983 (1,41), 7,999 (0,65), 8,539 (2,46), 8,547 (2,47). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$	Intermediario 51 GP H Condiciones B 19 mg, 29% de rendimiento, 95% de pureza
183	 2–[(5–fluoropiridin–3–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,003 (4,40), 1,546 (0,68), 1,562 (0,95), 1,570 (0,77), 1,579 (0,81), 1,588 (0,69), 1,608 (0,47), 1,777 (1,04), 1,793 (1,79), 1,810 (1,98), 1,827 (1,84), 1,839 (1,22), 1,855 (1,23), 1,870 (0,89), 1,888 (0,53), 2,455 (16,00), 2,761 (0,52), 2,865 (3,87), 2,877 (8,26), 2,888 (4,21), 2,905 (0,60), 3,214 (1,70), 3,225 (2,92), 3,229 (2,92), 3,240 (1,78), 3,245 (1,72), 3,263 (0,47), 3,579 (0,58), 3,597 (1,38), 3,616 (1,68), 3,634 (0,82), 3,729 (0,73), 3,746 (1,52), 3,764 (1,35), 3,782 (0,66), 3,924 (1,23), 3,939 (1,76), 3,955 (1,13), 5,387 (7,82), 7,584 (1,39), 7,608 (1,41), 7,667 (5,14), 7,971 (0,98), 7,986 (1,90), 8,001 (0,96), 8,385 (3,27), 8,518 (2,92), 8,525 (2,92). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$	Intermediario 51 GP H Condiciones B 17 mg, 17% de rendimiento, 95% de pureza

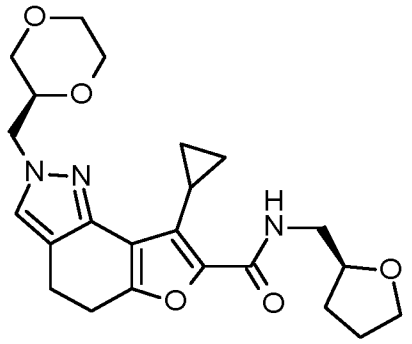
184	 8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,546 (0,48), 1,563 (0,67), 1,570 (0,51), 1,579 (0,57), 1,586 (0,42), 1,771 (0,53), 1,777 (0,69), 1,793 (1,21), 1,810 (1,35), 1,828 (1,31), 1,839 (0,74), 1,848 (0,60), 1,856 (0,81), 1,870 (0,57), 1,877 (0,42), 2,336 (0,54), 2,436 (16,00), 2,518 (6,44), 2,522 (4,06), 2,673 (1,20), 2,678 (0,52), 2,736 (0,86), 2,883 (2,85), 2,890 (8,89), 2,898 (3,23), 3,208 (1,06), 3,213 (1,04), 3,223 (2,00), 3,228 (1,92), 3,238 (1,08), 3,244 (1,12), 3,295 (0,58), 3,580 (0,42), 3,596 (0,89), 3,599 (0,90), 3,616 (1,22), 3,634 (0,68), 3,729 (0,59), 3,746 (1,11), 3,755 (0,70), 3,761 (0,93), 3,764 (0,92), 3,782 (0,62), 3,924 (0,94), 3,939 (1,45), 3,955 (0,88), 5,621 (6,71), 7,392 (1,68), 7,396 (1,67), 7,413 (1,92), 7,417 (1,91), 7,675 (2,04), 7,687 (2,25), 7,699 (5,23), 7,709 (1,88), 7,973 (0,67), 7,988 (1,41), 8,003 (0,65), 9,170 (1,63), 9,174 (1,77), 9,182 (1,73), 9,186 (1,57). LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$	Intermediario 52 GP H Condiciones B 6 mg, 27% de rendimiento, 95% de pureza
185	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,337 (0,61), 2,437 (16,00), 2,518 (7,61), 2,523 (5,02), 2,540 (0,46), 2,674 (1,42), 2,679 (0,65), 2,736 (1,15), 2,885 (2,78), 2,892 (8,58), 2,900 (3,23), 3,157 (0,60), 3,177 (1,73), 3,191 (1,44), 3,202 (1,56), 3,206 (2,13), 3,212 (0,89), 3,230 (1,91), 3,243 (0,95), 3,261 (0,64), 3,276 (0,42), 3,411 (0,44), 3,418 (0,52), 3,438 (1,05), 3,444 (1,12), 3,466 (0,97), 3,472 (0,89), 3,508 (0,80), 3,514 (0,90), 3,536 (1,13), 3,542 (1,12), 3,563 (0,50), 3,569 (0,74), 3,604 (1,68), 3,610 (1,42), 3,619 (0,68), 3,627 (1,28), 3,634 (1,34), 3,679 (1,20), 3,685 (0,99), 3,708 (2,00), 3,713 (1,83), 3,738 (0,87), 3,755 (1,40), 5,622 (6,81), 6,048 (0,45), 7,393 (1,75), 7,397 (1,68), 7,414 (1,96), 7,418 (1,99), 7,676 (2,22), 7,689 (2,20), 7,701 (5,40), 7,710 (2,05), 8,052 (0,72), 8,067 (1,48), 8,082 (0,68), 8,714 (0,43), 9,171 (1,62), 9,175 (1,68), 9,183 (1,65), 9,187 (1,62). LC–MS (Procedimiento 2): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$	Intermediario 52 GP H Condiciones B 5 mg, 19% de rendimiento, 90% de pureza

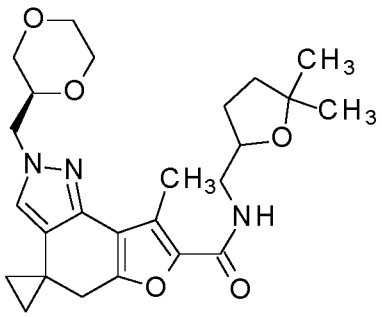
186	 2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,156 (0,99), 1,169 (5,78), 1,175 (2,48), 1,189 (13,11), 1,194 (1,49), 1,208 (5,73), 1,232 (0,45), 1,548 (0,54), 1,563 (0,72), 1,571 (0,55), 1,579 (0,65), 1,593 (0,45), 1,771 (0,64), 1,777 (0,72), 1,792 (1,28), 1,810 (1,46), 1,827 (1,36), 1,838 (0,84), 1,843 (0,72), 1,848 (0,73), 1,856 (0,86), 1,863 (0,46), 1,870 (0,62), 1,877 (0,43), 1,888 (0,41), 2,458 (16,00), 2,479 (3,24), 2,518 (4,52), 2,523 (2,85), 2,682 (1,76), 2,701 (4,16), 2,720 (3,74), 2,739 (1,14), 2,765 (0,50), 2,848 (2,59), 2,858 (4,27), 2,864 (4,56), 2,874 (3,26), 2,893 (0,48), 3,208 (1,20), 3,214 (1,11), 3,223 (2,26), 3,229 (1,94), 3,238 (1,23), 3,244 (1,11), 3,579 (0,44), 3,595 (1,04), 3,599 (0,95), 3,616 (1,29), 3,634 (0,70), 3,729 (0,63), 3,743 (0,97), 3,746 (1,16), 3,761 (1,04), 3,764 (0,96), 3,782 (0,68), 3,923 (1,00), 3,939 (1,51), 3,955 (0,90), 5,278 (5,72), 5,543 (0,75), 6,540 (0,58), 7,227 (1,92), 7,247 (2,18), 7,419 (0,95), 7,568 (1,49), 7,573 (1,51), 7,587 (1,28), 7,594 (1,34), 7,614 (4,69), 7,962 (0,68), 7,977 (1,43), 7,991 (0,68), 8,422 (1,95), 8,426 (1,95). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$	Intermediario 53 GP H Condiciones A 5 mg, 7% de rendimiento, 90% de pureza
187	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,169 (5,44), 1,189 (12,04), 1,207 (5,70), 2,459 (16,00), 2,518 (2,66), 2,523 (1,64), 2,682 (1,33), 2,701 (3,79), 2,720 (3,63), 2,739 (1,15), 2,766 (1,23), 2,830 (0,40), 2,849 (2,51), 2,860 (4,19), 2,865 (4,46), 2,876 (3,20), 2,894 (0,44), 3,157 (0,59), 3,177 (1,77), 3,191 (1,48), 3,201 (1,63), 3,206 (2,17), 3,211 (0,95), 3,230 (1,97), 3,242 (1,01), 3,261 (0,69), 3,276 (0,48), 3,411 (0,45), 3,417 (0,54), 3,438 (1,10), 3,444 (1,17), 3,465 (1,00), 3,471 (0,92), 3,508 (0,82), 3,513 (0,90), 3,535 (1,12), 3,542 (1,14), 3,563 (0,51), 3,568 (0,73), 3,603 (1,73), 3,609 (1,42), 3,618 (0,71), 3,627 (1,33), 3,634 (1,38), 3,679 (1,22), 3,685 (1,03), 3,708 (2,10), 3,713 (1,83), 3,738 (0,90), 5,278 (5,81), 5,701 (0,41), 7,226 (1,97), 7,247 (2,32), 7,568 (1,50), 7,573 (1,53), 7,587 (1,36), 7,593 (1,37), 7,615 (4,84), 8,041 (0,71), 8,056 (1,49), 8,071 (0,69), 8,422 (2,05), 8,426 (2,05), 8,614 (0,49). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$	Intermediario 53 GP H Condiciones A 18 mg, 24% de rendimiento, 93% de pureza

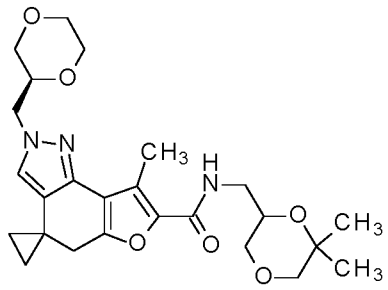
188	 8–metil–2–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,551 (0,48), 1,567 (0,67), 1,575 (0,50), 1,583 (0,57), 1,596 (0,42), 1,774 (0,57), 1,780 (0,74), 1,796 (1,25), 1,813 (1,41), 1,831 (1,33), 1,843 (0,74), 1,852 (0,59), 1,860 (0,81), 1,874 (0,56), 1,881 (0,41), 2,334 (0,58), 2,440 (16,00), 2,520 (2,54), 2,525 (1,65), 2,676 (0,60), 2,871 (2,64), 2,882 (6,22), 2,892 (3,20), 3,211 (1,06), 3,217 (1,06), 3,226 (1,98), 3,232 (1,85), 3,241 (1,08), 3,248 (1,09), 3,583 (0,46), 3,599 (0,94), 3,602 (0,94), 3,619 (1,26), 3,637 (0,70), 3,733 (0,63), 3,750 (1,13), 3,764 (0,92), 3,767 (0,94), 3,785 (0,63), 3,927 (0,98), 3,943 (1,48), 3,959 (0,89), 5,480 (8,37), 7,213 (4,35), 7,215 (4,44), 7,619 (4,83), 7,981 (0,68), 7,996 (1,43), 8,010 (0,66), 8,101 (4,67), 8,103 (4,95). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$	Intermediario 54 GP H Condiciones B 9 mg, 9% de rendimiento, 95% de pureza
189	 8–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,209 (0,83), 1,218 (0,92), 1,239 (1,12), 1,250 (1,00), 1,269 (0,50), 1,280 (0,44), 1,404 (1,37), 1,432 (0,99), 1,553 (0,53), 1,570 (0,71), 1,577 (0,53), 1,586 (0,61), 1,593 (0,44), 1,777 (0,56), 1,783 (0,70), 1,799 (1,24), 1,816 (1,39), 1,834 (1,32), 1,845 (0,76), 1,854 (0,59), 1,862 (0,83), 1,877 (0,57), 1,884 (0,42), 2,006 (0,45), 2,015 (0,55), 2,025 (0,42), 2,471 (16,00), 2,520 (3,54), 2,525 (2,30), 2,613 (1,22), 2,827 (0,61), 2,845 (2,69), 2,857 (3,93), 2,865 (4,33), 2,877 (3,30), 2,895 (0,63), 3,220 (1,98), 3,230 (2,47), 3,234 (2,40), 3,246 (2,93), 3,250 (3,03), 3,276 (1,19), 3,585 (0,46), 3,602 (0,96), 3,605 (0,97), 3,622 (1,30), 3,639 (0,71), 3,735 (0,66), 3,752 (1,18), 3,767 (1,00), 3,770 (1,03), 3,778 (0,53), 3,788 (0,74), 3,805 (1,37), 3,811 (1,31), 3,833 (1,24), 3,840 (1,14), 3,933 (3,58), 3,951 (3,37), 3,962 (1,06), 7,481 (4,63), 7,956 (0,72), 7,971 (1,48), 7,986 (0,69). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$	Intermediario 55 GP H Condiciones B 16 mg, 8% de rendimiento, 95% de pureza

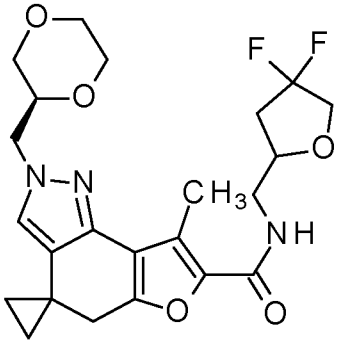
190	 8–metil–2–{[(2±)–oxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,861 (1,11), 0,878 (3,04), 0,896 (1,48), 1,164 (0,48), 1,194 (0,61), 1,223 (0,40), 1,340 (0,51), 1,358 (0,66), 1,373 (0,68), 1,396 (0,70), 1,448 (2,19), 1,552 (1,27), 1,569 (1,33), 1,584 (1,40), 1,613 (0,56), 1,760 (0,97), 1,781 (1,14), 1,797 (1,44), 1,814 (1,38), 1,832 (1,27), 1,845 (0,72), 1,861 (0,80), 1,876 (0,56), 1,893 (0,34), 2,467 (16,00), 2,518 (5,85), 2,522 (3,71), 2,607 (0,76), 2,824 (0,69), 2,842 (2,37), 2,855 (3,01), 2,862 (2,81), 2,877 (2,82), 2,895 (0,68), 3,212 (1,08), 3,218 (1,10), 3,228 (2,01), 3,233 (1,95), 3,243 (1,17), 3,249 (1,20), 3,267 (0,76), 3,295 (1,19), 3,603 (1,45), 3,620 (1,78), 3,637 (0,93), 3,733 (0,60), 3,751 (1,12), 3,768 (0,97), 3,786 (0,63), 3,827 (0,80), 3,854 (0,71), 3,913 (0,30), 3,929 (0,97), 3,944 (1,44), 3,960 (0,91), 4,021 (1,87), 4,029 (2,00), 4,039 (2,42), 4,064 (0,29), 7,426 (4,55), 7,595 (0,27), 7,621 (0,27), 7,960 (0,68), 7,975 (1,41), 7,990 (0,66), LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$	Intermediario 56 GP H Condiciones B 2 mg, 2% de rendimiento, 90% de pureza Mezcla de 2 isómeros.
191	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,932 (0,51), 0,948 (0,55), 2,429 (16,00), 2,518 (7,85), 2,523 (5,44), 2,835 (0,72), 2,839 (0,72), 2,858 (3,00), 2,876 (2,45), 2,922 (2,62), 2,938 (3,60), 2,945 (1,37), 2,957 (0,96), 2,963 (0,86), 3,193 (1,44), 3,198 (0,76), 3,217 (2,65), 3,221 (1,96), 3,232 (2,00), 3,245 (3,10), 3,259 (1,75), 3,275 (1,13), 3,294 (0,66), 3,309 (0,66), 3,420 (0,50), 3,426 (0,63), 3,447 (1,29), 3,454 (1,40), 3,474 (1,11), 3,481 (1,06), 3,521 (0,93), 3,526 (1,03), 3,549 (1,31), 3,556 (1,37), 3,576 (0,58), 3,582 (0,91), 3,616 (1,82), 3,640 (1,73), 3,691 (1,48), 3,697 (1,23), 3,720 (2,55), 3,749 (1,14), 3,754 (1,06), 5,281 (7,04), 7,214 (2,30), 7,234 (2,60), 7,547 (1,70), 7,552 (1,74), 7,566 (1,52), 7,573 (1,57), 7,649 (5,25), 8,396 (2,44), 8,401 (2,43), 8,728 (0,84), 8,743 (1,76), 8,758 (0,85). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	Intermediario 57 GP H Condiciones B 16 mg, 7% de rendimiento, 98% de pureza

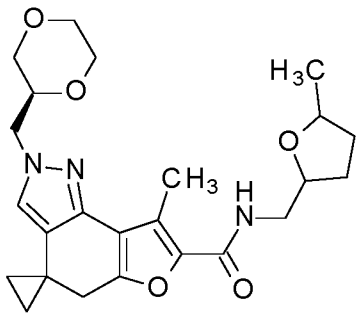
192	 2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,535 (0,56), 1,555 (0,78), 1,564 (0,76), 1,572 (0,64), 1,584 (0,70), 1,601 (0,44), 1,790 (0,86), 1,806 (1,57), 1,824 (1,55), 1,842 (1,01), 1,857 (0,81), 1,874 (0,69), 1,885 (0,74), 1,902 (0,62), 1,918 (0,46), 2,429 (16,00), 2,518 (13,89), 2,523 (9,60), 2,839 (0,74), 2,858 (3,01), 2,876 (2,57), 2,917 (2,72), 2,934 (3,62), 2,953 (0,91), 2,959 (0,84), 3,249 (2,20), 3,264 (4,65), 3,280 (2,52), 3,594 (0,51), 3,613 (1,26), 3,630 (1,50), 3,648 (0,85), 3,737 (0,72), 3,754 (1,44), 3,770 (1,28), 3,790 (0,72), 3,930 (1,11), 3,946 (1,76), 3,961 (1,18), 5,281 (7,15), 7,214 (2,26), 7,233 (2,57), 7,545 (1,66), 7,551 (1,72), 7,565 (1,52), 7,571 (1,55), 7,647 (5,18), 8,396 (2,40), 8,400 (2,44), 8,692 (0,83), 8,707 (1,67), 8,722 (0,81). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$	Intermediario 57 GP H Condiciones B 45 mg, 13% de rendimiento, 98% de pureza
193	 8–ciclopropil–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,003 (16,00), 0,806 (3,14), 0,813 (2,95), 0,828 (3,05), 0,835 (3,13), 0,851 (0,71), 0,868 (1,15), 0,886 (0,64), 0,931 (1,47), 0,948 (1,45), 1,415 (3,34), 1,418 (3,33), 2,326 (1,49), 2,331 (1,11), 2,522 (4,92), 2,669 (1,55), 2,673 (1,13), 2,753 (0,81), 2,760 (0,97), 2,768 (1,35), 2,778 (4,10), 2,794 (4,01), 2,819 (4,26), 2,836 (4,71), 2,846 (1,31), 2,853 (1,08), 2,861 (0,85), 2,927 (0,47), 2,941 (1,08), 2,949 (1,05), 2,955 (0,81), 2,963 (1,80), 2,972 (0,79), 2,977 (1,00), 2,985 (0,93), 2,999 (0,41), 3,166 (0,41), 3,181 (0,90), 3,190 (1,91), 3,199 (1,47), 3,214 (4,46), 3,228 (2,33), 3,243 (4,64), 3,259 (1,74), 3,271 (2,53), 3,276 (3,01), 3,300 (3,01), 3,409 (1,06), 3,416 (1,30), 3,424 (1,14), 3,436 (2,07), 3,445 (2,80), 3,452 (2,18), 3,464 (1,78), 3,472 (2,34), 3,479 (1,64), 3,512 (1,46), 3,518 (2,54), 3,523 (1,62), 3,546 (3,58), 3,573 (1,81), 3,578 (1,42), 3,614 (4,02), 3,625 (2,04), 3,642 (3,89), 3,664 (0,66), 3,692 (2,17), 3,697 (1,90), 3,721 (7,04), 3,750 (4,23), 3,804 (0,62), 3,818 (1,19), 3,825 (1,24), 3,832 (1,05), 3,841 (1,16), 3,856 (0,63), 4,054 (5,97), 4,068 (4,47), 7,455 (6,84), 8,030 (1,22), 8,044 (2,54), 8,059 (1,20). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$	Intermediario 58 GP H Condiciones B 55 mg, 28% de rendimiento, 95% de pureza

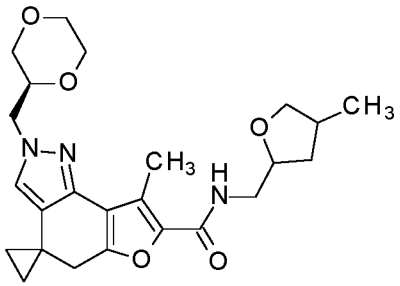
194	 8–ciclopropil–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,002 (2,66), 0,803 (6,72), 0,810 (6,04), 0,825 (6,25), 0,831 (6,66), 1,159 (1,11), 1,232 (1,20), 1,402 (4,19), 1,413 (6,47), 1,416 (6,44), 1,427 (3,97), 1,541 (0,57), 1,560 (1,75), 1,577 (2,38), 1,584 (1,86), 1,593 (2,04), 1,605 (1,63), 1,622 (1,22), 1,754 (0,45), 1,765 (1,04), 1,780 (1,90), 1,786 (2,37), 1,801 (4,17), 1,820 (4,59), 1,838 (3,91), 1,851 (2,58), 1,860 (1,99), 1,864 (2,24), 1,869 (2,63), 1,883 (1,90), 1,900 (1,16), 1,907 (1,09), 1,922 (0,66), 2,332 (2,52), 2,336 (1,17), 2,518 (13,16), 2,522 (8,36), 2,673 (2,57), 2,752 (1,54), 2,759 (1,80), 2,768 (2,40), 2,777 (8,36), 2,794 (7,96), 2,818 (8,78), 2,834 (10,77), 2,845 (2,53), 2,853 (2,23), 2,860 (1,78), 2,931 (1,01), 2,945 (2,11), 2,954 (2,18), 2,960 (1,43), 2,967 (3,99), 2,976 (1,42), 2,981 (1,97), 2,990 (1,92), 3,003 (0,83), 3,233 (5,95), 3,248 (15,21), 3,263 (6,65), 3,272 (5,11), 3,276 (4,80), 3,301 (5,13), 3,410 (1,29), 3,417 (1,58), 3,437 (3,31), 3,443 (3,59), 3,464 (2,96), 3,471 (2,79), 3,513 (2,43), 3,518 (2,77), 3,541 (3,48), 3,547 (3,51), 3,568 (1,53), 3,574 (2,18), 3,589 (1,58), 3,609 (4,71), 3,615 (4,21), 3,625 (4,74), 3,643 (5,12), 3,722 (7,08), 3,739 (2,63), 3,753 (7,60), 3,757 (8,27), 3,771 (3,43), 3,774 (3,49), 3,792 (2,16), 3,804 (0,99), 3,810 (0,98), 3,819 (2,00), 3,826 (2,23), 3,834 (1,76), 3,843 (2,10), 3,857 (1,16), 3,863 (0,96), 3,923 (0,99), 3,939 (3,30), 3,955 (5,09), 3,970 (3,12), 3,986 (0,70), 4,054 (12,99), 4,069 (8,94), 7,454 (16,00), 7,944 (2,42), 7,958 (5,13), 7,974 (2,37). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$	Intermediario 58 GP H Condiciones B 28 mg, 14% de rendimiento, 95% de pureza

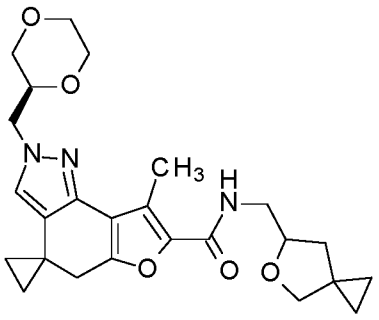
195	 N–{[(2±)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,784 (1,57), 0,803 (2,31), 0,824 (0,73), 0,850 (0,87), 0,860 (1,05), 0,870 (3,84), 0,932 (0,50), 0,948 (0,48), 1,137 (16,00), 1,154 (0,77), 1,198 (15,96), 1,221 (0,66), 1,230 (0,63), 1,650 (0,76), 1,658 (0,92), 1,673 (3,49), 1,679 (4,04), 1,683 (5,02), 1,697 (0,84), 1,701 (1,08), 1,716 (0,54), 1,722 (0,55), 1,939 (0,51), 1,956 (0,96), 1,975 (0,90), 1,988 (0,42), 2,336 (1,10), 2,446 (0,70), 2,518 (10,73), 2,523 (7,19), 2,678 (0,94), 2,786 (0,50), 2,829 (3,70), 2,841 (3,66), 2,885 (0,53), 3,217 (2,42), 3,227 (2,55), 3,230 (2,46), 3,242 (2,93), 3,245 (2,94), 3,270 (1,70), 3,294 (1,00), 3,307 (1,53), 3,366 (1,04), 3,370 (1,05), 3,381 (0,59), 3,403 (0,65), 3,410 (0,75), 3,430 (1,30), 3,437 (1,43), 3,457 (1,17), 3,464 (1,13), 3,504 (0,97), 3,509 (1,07), 3,532 (1,26), 3,539 (1,27), 3,559 (0,58), 3,565 (0,77), 3,612 (1,40), 3,640 (1,09), 3,703 (2,34), 3,708 (2,65), 3,731 (1,95), 3,737 (2,16), 3,815 (0,72), 3,821 (0,76), 3,827 (0,68), 3,834 (0,91), 3,840 (0,69), 3,851 (0,48), 3,857 (0,44), 3,986 (0,71), 4,003 (0,69), 4,008 (1,04), 4,022 (2,84), 4,040 (3,50), 4,053 (2,10), 4,077 (0,67), 4,089 (0,55), 7,276 (9,11), 7,882 (0,82), 7,897 (1,71), 7,912 (0,81). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones B 37 mg, 17% de rendimiento, 90% de pureza Mezcla de 2 isómeros

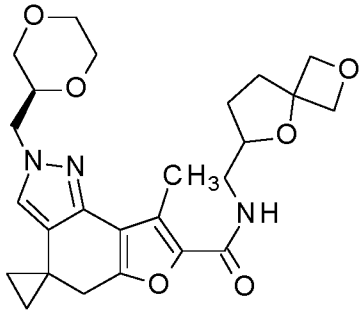
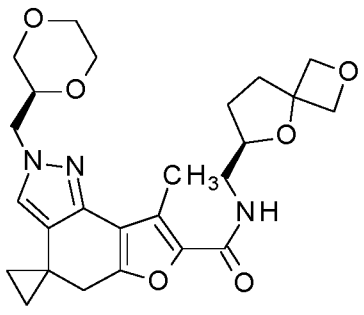
196	 N–{[(2±)–6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,803 (0,85), 0,861 (5,79), 0,878 (16,00), 0,896 (7,93), 0,926 (0,63), 0,944 (1,19), 0,963 (0,64), 0,985 (0,64), 1,002 (0,77), 1,023 (1,11), 1,044 (5,90), 1,063 (1,78), 1,217 (1,26), 1,234 (4,94), 1,253 (1,53), 1,323 (1,17), 1,341 (2,50), 1,359 (3,18), 1,373 (3,09), 1,386 (2,32), 1,417 (1,81), 1,437 (1,38), 1,543 (2,23), 1,572 (2,65), 1,583 (2,03), 1,597 (1,81), 1,612 (1,20), 1,997 (0,31), 2,018 (0,43), 2,755 (0,93), 2,816 (0,50), 2,830 (1,53), 2,842 (1,55), 2,987 (1,47), 3,009 (0,61), 3,037 (0,90), 3,065 (0,75), 3,097 (0,84), 3,125 (1,04), 3,147 (0,92), 3,217 (0,74), 3,245 (0,82), 3,270 (0,77), 3,426 (1,42), 3,436 (0,99), 3,454 (1,23), 3,509 (0,51), 3,532 (0,61), 3,538 (0,59), 3,565 (0,35), 3,613 (0,68), 3,638 (0,67), 3,708 (1,31), 3,737 (1,21), 3,827 (0,45), 3,834 (0,54), 3,839 (0,47), 3,857 (0,46), 3,870 (0,41), 4,022 (0,75), 4,040 (1,12), 4,054 (0,80), 4,077 (0,39), 4,089 (0,32), 4,504 (0,35), 7,278 (3,12), 7,414 (0,38), 8,012 (0,28), 8,027 (0,63), 8,043 (0,31), 8,151 (0,22). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones B 37 mg, 14% de rendimiento, 80% de pureza Mezcla de 2 isómeros

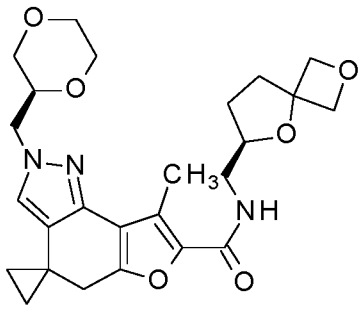
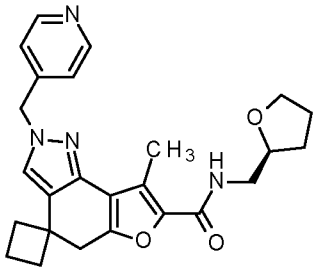
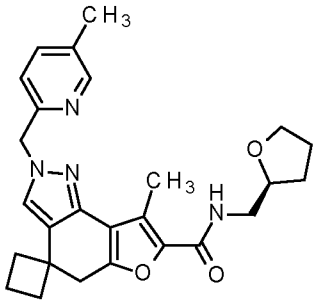
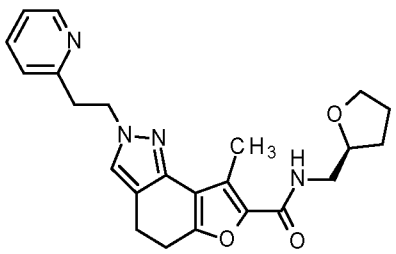
197	 N–{[(2±)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,786 (2,81), 0,806 (4,62), 0,827 (1,14), 0,852 (1,43), 0,861 (2,16), 0,872 (7,22), 0,879 (6,33), 1,231 (0,52), 2,160 (0,37), 2,181 (0,39), 2,196 (0,84), 2,205 (0,44), 2,209 (0,47), 2,216 (0,87), 2,230 (0,66), 2,243 (0,83), 2,252 (0,60), 2,262 (0,79), 2,278 (0,44), 2,297 (0,43), 2,518 (12,18), 2,523 (8,55), 2,541 (1,37), 2,789 (1,08), 2,833 (7,46), 2,845 (7,40), 2,888 (1,08), 3,218 (2,42), 3,242 (2,94), 3,247 (2,94), 3,271 (2,92), 3,364 (2,63), 3,378 (1,38), 3,410 (1,72), 3,423 (2,16), 3,430 (2,56), 3,437 (3,65), 3,458 (2,74), 3,464 (1,99), 3,504 (1,58), 3,509 (1,80), 3,532 (2,24), 3,539 (2,23), 3,565 (1,33), 3,613 (2,48), 3,640 (1,88), 3,704 (4,39), 3,710 (4,64), 3,738 (3,68), 3,791 (1,12), 3,817 (2,63), 3,822 (2,72), 3,829 (2,08), 3,850 (1,99), 3,857 (2,06), 3,888 (1,16), 3,987 (1,21), 4,009 (1,20), 4,022 (3,77), 4,040 (6,61), 4,055 (3,53), 4,066 (2,58), 4,078 (1,22), 4,091 (1,18), 4,237 (0,55), 4,254 (1,45), 4,271 (2,13), 4,286 (1,38), 7,280 (16,00), 8,148 (1,61), 8,163 (3,29), 8,177 (1,55). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones B 19 mg, 9% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros

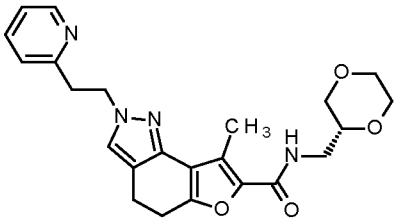
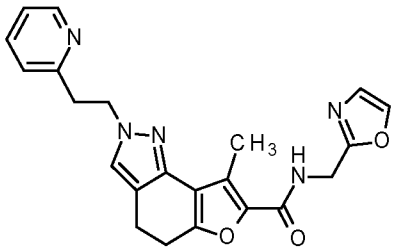
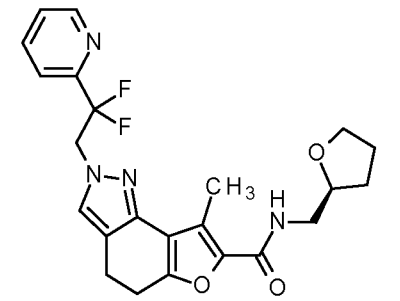
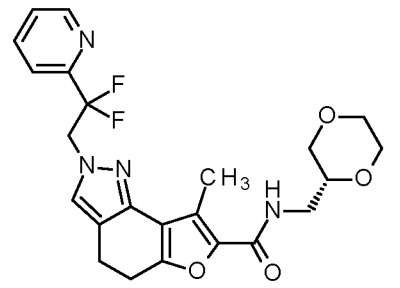
198	 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–N–{[(2±,5±)–5–metiloxolan–2–il]metil}–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,783 (3,72), 0,802 (6,04), 0,823 (1,44), 0,848 (1,81), 0,869 (8,90), 1,069 (1,05), 1,101 (6,06), 1,116 (6,55), 1,134 (2,65), 1,149 (16,00), 1,164 (15,38), 1,185 (2,15), 1,193 (1,28), 1,221 (0,46), 1,293 (1,17), 1,312 (2,46), 1,331 (1,86), 1,350 (1,86), 1,369 (1,99), 1,395 (1,74), 1,417 (0,97), 1,602 (0,97), 1,614 (1,16), 1,632 (1,37), 1,644 (1,33), 1,823 (0,69), 1,841 (1,42), 1,862 (2,30), 1,879 (2,26), 1,895 (2,63), 1,913 (2,08), 1,927 (1,97), 1,958 (1,18), 1,996 (1,14), 2,008 (2,41), 2,755 (4,00), 2,784 (1,22), 2,815 (2,93), 2,828 (8,42), 2,840 (8,48), 2,883 (1,16), 2,917 (0,85), 2,935 (0,73), 3,216 (4,95), 3,229 (5,18), 3,244 (11,39), 3,259 (5,51), 3,269 (5,37), 3,313 (8,68), 3,429 (5,72), 3,435 (5,24), 3,457 (3,78), 3,463 (3,80), 3,502 (2,52), 3,508 (2,62), 3,530 (3,32), 3,536 (3,31), 3,563 (1,85), 3,611 (3,84), 3,638 (3,03), 3,706 (6,96), 3,735 (5,83), 3,832 (2,67), 3,844 (2,75), 3,859 (3,11), 3,874 (2,30), 3,879 (2,36), 3,902 (2,32), 3,919 (2,67), 3,934 (1,80), 3,950 (0,56), 3,984 (1,47), 4,002 (1,24), 4,020 (5,38), 4,038 (8,08), 4,052 (5,00), 4,075 (2,79), 4,087 (1,71), 4,145 (0,56), 4,468 (0,43), 4,496 (0,97), 4,507 (0,81), 4,617 (0,52), 7,090 (1,01), 7,273 (15,54), 7,406 (0,94), 7,926 (1,52), 7,941 (3,38), 7,954 (2,25), 8,151 (0,91), 8,539 (1,56), 8,890 (0,98), 10,144 (1,03). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones B 11 mg, 3% de rendimiento, 90% de pureza mezcla de isómeros trans y cis

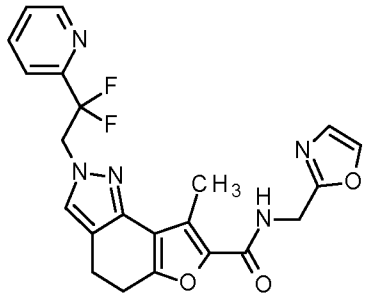
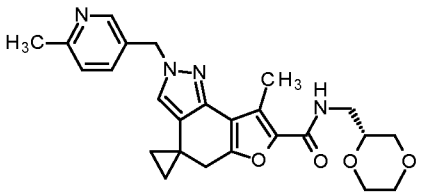
199	 2–[[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil]–8–metil–N–[(4–metiltetrahidrofuran–2–il)metil]spiro[5H–furo[2,3–g]indazol–4,1'–ciclopropan]–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,764 (0,61), 0,784 (2,54), 0,798 (2,74), 0,804 (4,33), 0,825 (0,95), 0,849 (1,16), 0,858 (1,32), 0,868 (6,25), 0,939 (0,40), 0,958 (3,06), 0,974 (3,78), 0,981 (15,53), 0,998 (16,00), 1,010 (0,95), 1,019 (0,84), 1,117 (1,04), 1,139 (1,85), 1,147 (1,17), 1,161 (1,14), 1,169 (2,00), 1,192 (1,21), 1,314 (0,79), 1,333 (0,44), 2,012 (0,84), 2,066 (0,85), 2,084 (1,33), 2,101 (1,31), 2,116 (1,37), 2,132 (1,11), 2,207 (0,80), 2,226 (1,23), 2,245 (1,17), 2,264 (0,82), 2,318 (1,15), 2,518 (14,14), 2,523 (8,91), 2,660 (1,13), 2,755 (1,19), 2,784 (1,03), 2,816 (1,84), 2,827 (7,22), 2,839 (7,07), 2,883 (1,03), 3,139 (0,48), 3,159 (0,60), 3,178 (0,56), 3,201 (0,73), 3,217 (3,52), 3,222 (3,18), 3,232 (0,99), 3,242 (7,67), 3,263 (3,86), 3,270 (4,48), 3,282 (6,49), 3,297 (3,80), 3,372 (0,51), 3,403 (0,84), 3,410 (0,98), 3,430 (2,04), 3,437 (2,27), 3,458 (1,88), 3,464 (1,89), 3,504 (1,55), 3,509 (1,68), 3,532 (2,15), 3,539 (2,10), 3,559 (0,95), 3,565 (1,22), 3,612 (2,36), 3,639 (1,81), 3,703 (4,04), 3,708 (4,44), 3,731 (3,46), 3,737 (3,72), 3,750 (2,63), 3,769 (3,41), 3,789 (2,30), 3,796 (0,68), 3,803 (0,73), 3,810 (0,94), 3,815 (1,20), 3,821 (1,36), 3,827 (1,15), 3,833 (1,54), 3,839 (1,22), 3,851 (0,80), 3,857 (0,78), 3,863 (0,64), 3,880 (0,57), 3,900 (0,42), 3,936 (0,54), 3,951 (1,53), 3,957 (0,75), 3,967 (1,65), 3,972 (1,60), 3,986 (1,84), 4,003 (1,16), 4,021 (3,52), 4,041 (4,77), 4,053 (3,41), 4,077 (1,26), 4,089 (0,89), 7,276 (15,10), 7,942 (1,42), 7,957 (3,02), 7,972 (1,35), 8,149 (0,72), 8,542 (0,52), 8,893 (0,69), 10,146 (0,76). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpoa): m/z = 442 $[M+H]^+$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones B 27 mg, 6% de rendimiento, 90% de pureza mezcla de isómeros trans y cis

200	 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–N–{[(6±)–5–oxaspiro[2.4]heptan–6–il]metil}–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,495 (1,39), 0,512 (2,89), 0,528 (3,12), 0,540 (1,29), 0,569 (2,25), 0,580 (4,92), 0,585 (3,95), 0,599 (6,80), 0,602 (5,60), 0,613 (3,96), 0,626 (4,36), 0,641 (2,67), 0,656 (1,30), 0,784 (3,01), 0,804 (5,37), 0,825 (1,41), 0,850 (1,53), 0,858 (1,83), 0,868 (7,52), 1,314 (1,34), 1,647 (2,14), 1,662 (2,22), 1,677 (2,82), 1,693 (2,94), 1,857 (2,71), 1,874 (3,07), 1,888 (2,47), 1,905 (2,23), 2,007 (1,18), 2,659 (1,17), 2,757 (2,19), 2,785 (1,27), 2,819 (1,95), 2,828 (8,21), 2,840 (8,44), 2,884 (1,27), 3,217 (2,65), 3,242 (3,32), 3,246 (3,53), 3,271 (3,41), 3,286 (0,96), 3,402 (2,27), 3,409 (2,27), 3,430 (3,07), 3,436 (3,30), 3,458 (2,52), 3,464 (2,64), 3,504 (2,01), 3,509 (2,21), 3,529 (5,30), 3,538 (3,45), 3,549 (7,98), 3,559 (1,88), 3,565 (1,96), 3,598 (7,99), 3,618 (6,48), 3,639 (2,85), 3,704 (4,93), 3,709 (5,50), 3,737 (4,52), 3,815 (1,49), 3,821 (1,57), 3,827 (1,57), 3,834 (1,98), 3,839 (1,65), 3,851 (1,16), 3,985 (1,24), 4,021 (3,89), 4,040 (5,42), 4,053 (3,97), 4,077 (1,53), 4,089 (1,22), 4,120 (0,88), 4,136 (2,56), 4,152 (3,65), 4,168 (2,51), 7,277 (16,00), 7,989 (1,73), 8,004 (3,72), 8,019 (1,83), 8,543 (0,89). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones 29 mg, 13% de rendimiento, 90% de pureza Mezcla de 2 isómeros

201	 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(6±)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,767 (0,61), 0,786 (2,67), 0,807 (4,17), 0,829 (1,07), 0,852 (1,89), 0,873 (6,75), 0,932 (1,47), 0,948 (1,45), 1,316 (0,44), 1,350 (0,47), 1,567 (0,57), 1,586 (1,32), 1,598 (0,95), 1,603 (1,45), 1,618 (1,83), 1,634 (1,79), 1,654 (1,02), 1,862 (0,63), 1,879 (1,07), 1,893 (1,59), 1,912 (1,70), 1,927 (1,05), 1,944 (0,69), 2,049 (1,05), 2,069 (1,96), 2,081 (1,85), 2,088 (0,97), 2,100 (3,31), 2,120 (1,35), 2,160 (1,50), 2,175 (1,64), 2,181 (1,72), 2,194 (1,68), 2,206 (1,07), 2,212 (0,98), 2,226 (0,75), 2,318 (1,17), 2,518 (14,16), 2,523 (9,25), 2,758 (0,54), 2,792 (1,00), 2,836 (7,39), 2,848 (7,35), 2,891 (1,06), 3,169 (0,41), 3,187 (1,73), 3,202 (3,33), 3,211 (3,35), 3,218 (4,28), 3,226 (1,88), 3,242 (3,02), 3,246 (3,04), 3,271 (2,84), 3,289 (1,11), 3,295 (1,16), 3,303 (1,24), 3,368 (1,36), 3,375 (1,16), 3,384 (0,95), 3,404 (1,05), 3,410 (1,22), 3,431 (2,29), 3,437 (2,59), 3,458 (2,17), 3,464 (2,02), 3,504 (1,60), 3,509 (1,81), 3,532 (2,20), 3,539 (2,21), 3,559 (1,02), 3,565 (1,41), 3,613 (2,53), 3,641 (2,00), 3,704 (4,19), 3,709 (4,77), 3,732 (3,49), 3,737 (3,91), 3,798 (0,67), 3,805 (0,72), 3,816 (1,33), 3,821 (1,36), 3,828 (1,24), 3,834 (1,61), 3,840 (1,19), 3,852 (0,86), 3,858 (0,73), 3,986 (1,05), 4,003 (0,73), 4,022 (3,41), 4,041 (5,16), 4,055 (5,25), 4,070 (3,26), 4,078 (1,56), 4,086 (2,18), 4,102 (0,61), 4,442 (3,99), 4,458 (5,02), 4,469 (5,06), 4,555 (5,22), 4,572 (4,20), 4,584 (4,96), 4,600 (3,83), 7,278 (16,00), 8,032 (1,46), 8,047 (3,18), 8,062 (1,50). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M–H]^-$	Intermediario 40–1 GP H Condiciones 46,4 mg, 20% de rendimiento, 90% de pureza Mezcla de 2 isómeros
201–1	 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(6R o 6S)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 201	R_t = 1,58 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ ppm 0,77 – 0,81 (m, 2H), 0,86 – 0,89 (m, 2H), 1,56 – 1,67 (m, 1 H) 1,85 – 1,95 (m, 1 H) 2,04 – 2,12 (m, 1 H) 2,15 – 2,23 (m, 1 H) 2,49 (s, 3H, bajo pico de DMSO), 2,83 – 2,89 (m, 2 H) 3,20 – 3,27 (m, 3 H) 3,40 – 3,47 (m, 1 H) 3,50 – 3,58 (m, 1 H) 3,60 – 3,65 (m, 1 H) 3,70 – 3,74 (m, 2 H) 3,79 – 3,86 (m, 1 H) 3,98 – 4,10 (m, 3 H) 4,44 – 4,47 (m, 2 H) 4,55 – 4,60 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 8,03 – 8,06 (m, 1H)	procedimiento analít.: Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC–Modul; Columna: Chiralpak IA 5µ 100x4,6 mm; eluyente A: CO2; eluyente B: etanol + 0,2% en volumen amoníaco acuoso (32%); isocrático:

201–2	 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(6S o 6R)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 201	R_t = 2,73 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ ppm 0,79 – 0,81 (m, 2H), 0,86 – 0,88 (m, 2H), 1,56 – 1,67 (m, 1 H) 1,86 – 1,95 (m, 1 H) 2,04 – 2,12 (m, 1 H) 2,16 – 2,23 (m, 1 H) 2,49 (s, 3H, bajo pico de DMSO), 2,79 – 2,89 (m, 2 H) 3,17 – 3,27 (m, 3 H) 3,40 – 3,47 (m, 1 H) 3,50 – 3,56 (m, 1 H) 3,60 – 3,64 (m, 1 H) 3,70 – 3,74 (m, 2 H) 3,80 – 3,86 (m, 1 H) 3,98 – 4,09 (m, 3 H) 4,43 – 4,47 (m, 2 H) 4,55 – 4,61 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 8,05 (t, 1H)	30% B; flujo: 4 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 100 bar; UV: 254 nm):
202	 8'–Metil–2'–(piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 1,53–1,62 (m, 1H), 1,77–1,88 (m, 3H), 1,93–2,17 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,72–3,81 (m, 1H), 3,95 (quin, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,13–7,17 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,50–8,55 (m, 2H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$	Intermediario 59 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 15 mg, 89% de rendimiento, 95% de pureza % d. Th.)
203	 8'–Metil–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 1,51–1,63 (m, 1H), 1,75–1,90 (m, 3H), 1,94–2,15 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,56–3,66 (m, 1H), 3,71–3,81 (m, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,57–7,62 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 8,36–8,39 (m, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$	Intermediario 60 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 7,6 mg, 17% de rendimiento, 94% de pureza % d. Th.)
204	 8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[2–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,54–1,61 (m, 1H), 1,74–1,91 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,78–2,83 (m, 2H), 2,84–2,89 (m, 2H), 3,20–3,28 (m, 4H), 3,57–3,64 (m, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 3,94 (quin, 1H), 4,44 (t, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,69 (td, 1H), 7,97 (t, 1H), 8,51–8,53 (m, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M–H]^–$	Intermediario 61 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 22,5 mg (44% de rendimiento, 99% de pureza)

205	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[2–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,47 (s, 3H), 2,78–2,83 (m, 2H), 2,84–2,89 (m, 2H), 3,17–3,28 (m, 5H), 3,42–3,48 (m, 1H), 3,54 (td, 1H), 3,59–3,66 (m, 2H), 3,68–3,75 (m, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,22–7,25 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,69 (td, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,48–8,55 (m, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M–H]^–$	Intermediario 61 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G Condiciones A 30,2 mg (56% de rendimiento, 97% de pureza)
206	 8–metil–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–2–[2–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,48 (s, 3H), 2,79–2,91 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,21–7,24 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,50–8,55 (m, 1H), 8,72 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 402 $[M–H]^–$	Intermediario 61 y CAS–RN:[885331–17–9] GP G Condiciones A 24,6 mg (48% de rendimiento, 98% de pureza)
207	 2–[2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,62 (m, 1H), 1,75–1,91 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,80–2,92 (m, 4H), 3,17–3,28 (m, 2H), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,71–3,79 (m, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,01 (t, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,64–7,69 (m, 1H), 7,93–8,01 (m, 2H), 8,74 (d, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 441 $[M–H]^–$	Intermediario 62 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 32,9 mg (69% de rendimiento, 98% de pureza)
208	 2–[2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,37 (s, 3H), 2,80–2,92 (m, 4H), 3,14–3,28 (m, 3H), 3,39–3,49 (m, 1H), 3,50–3,58 (m, 1H), 3,58–3,66 (m, 2H), 3,67–3,76 (m, 2H), 5,01 (t, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,57–7,62 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,98 (td, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,74 (d, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M–H]^–$	Intermediario 62 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G Condiciones A 29,8 mg (60% de rendimiento, 97% de pureza)

209	 2–[2,2–difluoro–2–(piridin–2–il)etil]–8–metil–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,37 (s, 3H), 2,83–2,92 (m, 4H), 4,48 (d, 2H), 5,01 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,98 (td, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,67–8,80 (m, 2H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 438 $[M–H]^–$	Intermediario 62 y CAS–RN:[885331–17–9] GP G Condiciones A 19,2 mg (39% de rendimiento, 95% de pureza)
210	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,011 (0,49), –0,003 (16,00), 0,005 (0,44), 0,783 (0,78), 0,795 (2,02), 0,800 (2,45), 0,809 (1,31), 0,861 (1,22), 0,870 (2,57), 0,887 (0,81), 0,931 (1,75), 0,934 (0,62), 0,948 (1,80), 2,430 (11,34), 2,477 (13,34), 2,518 (3,43), 2,522 (2,17), 2,832 (6,22), 3,161 (0,46), 3,176 (1,35), 3,195 (1,33), 3,200 (1,44), 3,205 (1,48), 3,209 (1,26), 3,224 (1,27), 3,229 (1,46), 3,240 (0,76), 3,258 (0,47), 3,305 (0,42), 3,379 (0,69), 3,409 (0,44), 3,416 (0,52), 3,436 (0,93), 3,442 (1,00), 3,464 (0,83), 3,470 (0,78), 3,505 (0,72), 3,511 (0,76), 3,533 (0,95), 3,540 (0,98), 3,566 (0,62), 3,601 (1,43), 3,607 (1,32), 3,616 (0,55), 3,625 (1,07), 3,631 (1,19), 3,679 (1,02), 3,685 (0,88), 3,707 (1,76), 3,735 (0,77), 5,229 (4,75), 7,212 (1,65), 7,231 (1,88), 7,421 (6,10), 7,516 (1,24), 7,522 (1,25), 7,536 (1,07), 7,542 (1,10), 8,030 (0,60), 8,045 (1,30), 8,060 (0,60), 8,370 (1,73), 8,375 (1,75). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M–H]^–$	Intermediario 63 GP H Condiciones A 15 mg, 7% de rendimiento, 95% de pureza

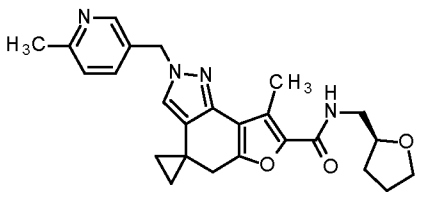
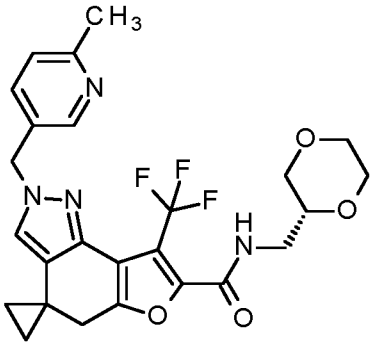
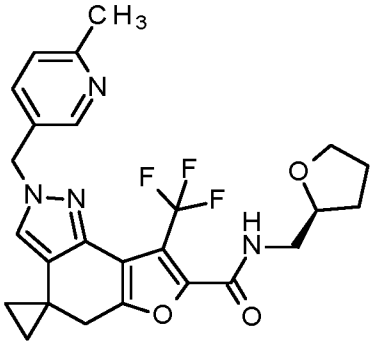
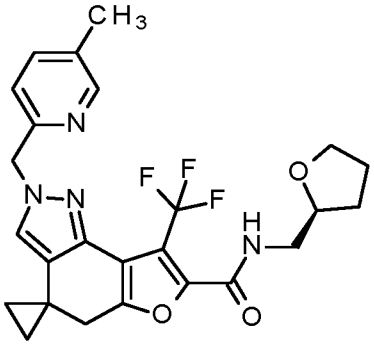
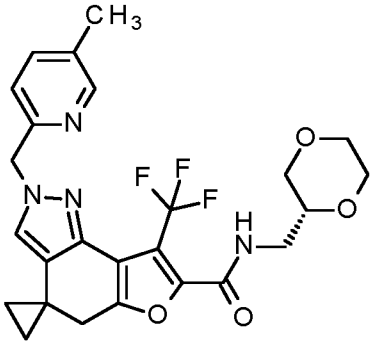
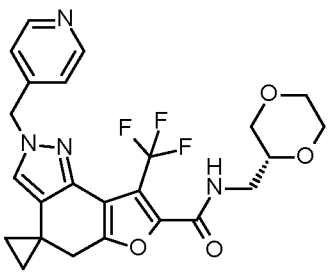
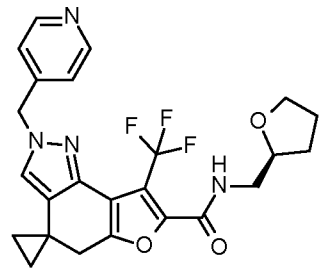
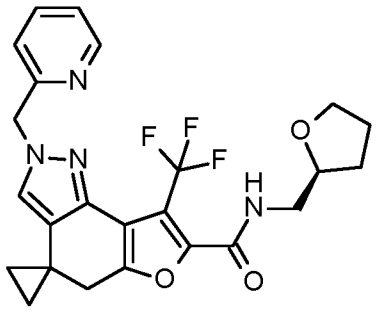
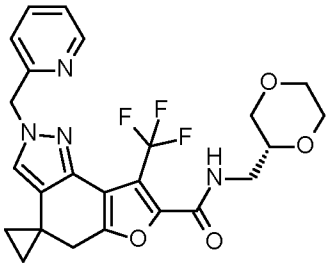
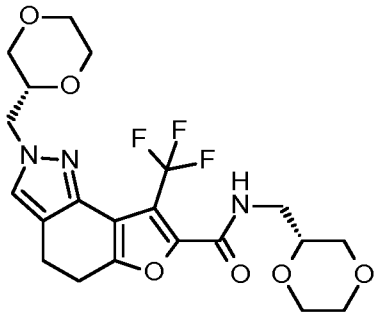
211	 8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,011 (0,58), –0,002 (16,00), 0,005 (0,50), 0,782 (0,54), 0,795 (1,42), 0,800 (1,76), 0,809 (0,93), 0,860 (1,02), 0,869 (2,04), 0,886 (0,70), 1,560 (0,44), 1,776 (0,41), 1,792 (0,74), 1,810 (0,83), 1,828 (0,74), 1,839 (0,44), 1,857 (0,49), 2,430 (8,12), 2,476 (10,11), 2,518 (3,81), 2,522 (2,41), 2,831 (4,42), 3,212 (0,92), 3,227 (1,80), 3,243 (1,00), 3,594 (0,57), 3,597 (0,57), 3,614 (0,76), 3,631 (0,40), 3,744 (0,67), 3,759 (0,57), 3,762 (0,56), 3,921 (0,63), 3,937 (0,89), 3,953 (0,55), 5,229 (3,35), 7,212 (1,16), 7,231 (1,32), 7,420 (4,50), 7,516 (0,87), 7,522 (0,87), 7,536 (0,76), 7,542 (0,75), 7,950 (0,42), 7,964 (0,90), 7,980 (0,41), 8,371 (1,23), 8,376 (1,21). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$	Intermediario 63 GP H Condiciones A 18 mg, 9% de rendimiento, 95% de pureza

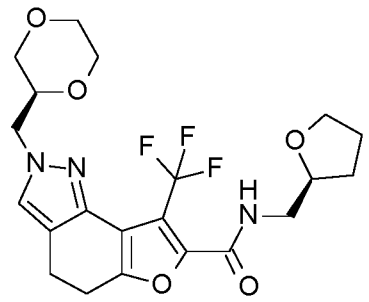
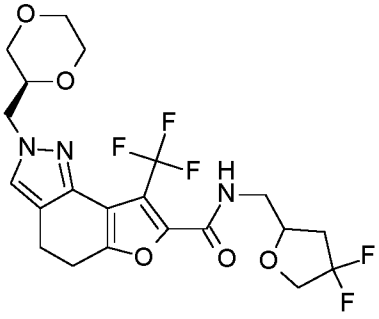
Tabla 5: Los siguientes ejemplos (212 a 316) se prepararon por analogía con el ejemplo 169 partiendo de los intermediarios dados y aminas comercialmente disponibles (o sus sales), aplicando el procedimiento general indicado.

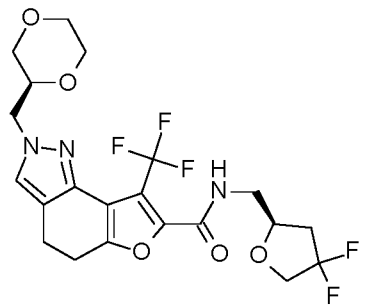
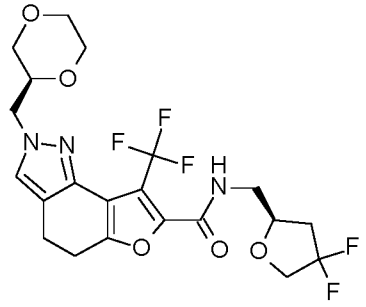
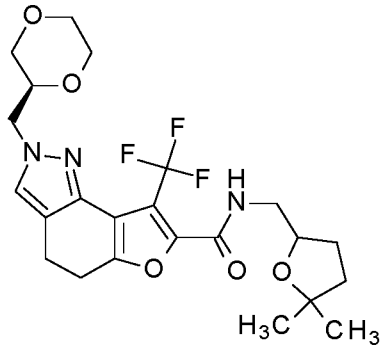
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos	Procedimientos de preparación o separación
212	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,80–0,86 (m, 2H), 0,88–0,92 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 3,18–3,28 (m, 3H), 3,40–3,49 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,59–3,66 (m, 2H), 3,68–3,76 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,76 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$	Intermediario 65 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G (condiciones A con HATU) 6,7 mg (12% de rendimiento, 98% de pureza).

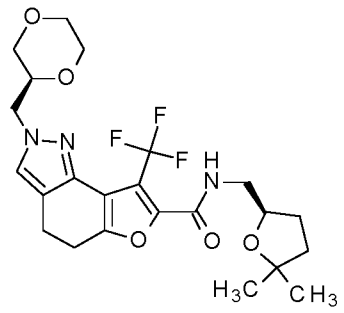
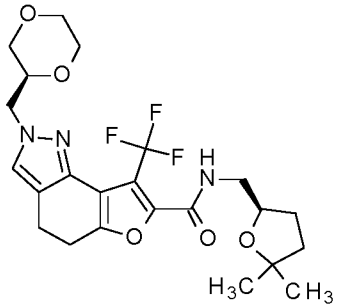
213	 2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,86–0,91 (m, 4H), 1,54–1,63 (m, 1H), 1,77–1,94 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,58–3,66 (m, 1H), 3,72–3,80 (m, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,33–8,40 (m, 1H), 8,72 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	Intermediario 65 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G (condiciones A con HATU) 9,8 mg (16% de rendimiento, 90% de pureza).
214	 2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,82–0,87 (m, 2H), 0,88–0,93 (m, 2H), 1,53–1,62 (m, 1H), 1,80–1,94 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,58–3,66 (m, 1H), 3,76 (dt, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54–7,61 (m, 1H), 8,33–8,40 (m, 1H), 8,72 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	Intermediario 66 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G (condiciones A con HATU) 6,2 mg (16% de rendimiento, 83% de pureza).
215	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,84–0,86 (m, 2H), 0,90–0,92 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 3,18–3,28 (m, 3H), 3,41–3,49 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,59–3,67 (m, 2H), 3,68–3,77 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55–7,63 (m, 1H), 8,32–8,40 (m, 1H), 8,76 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$	Intermediario 66 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G (condiciones A con HATU) 5,8 mg (17% de rendimiento, 97% de pureza).

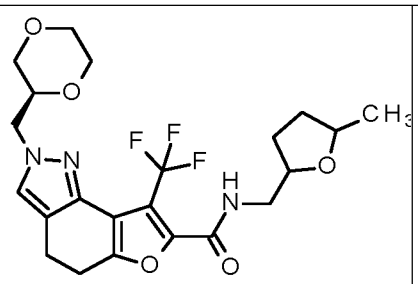
216	 N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–4–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,82–0,89 (m, 2H), 0,89–0,95 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 3,18–3,30 (m, 3H), 3,41–3,50 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,59–3,67 (m, 2H), 3,68–3,77 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,07–7,17 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,47–8,57 (m, 2H), 8,72–8,80 (m, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$	Intermediario 67 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G (condiciones A con HATU) 12,5 mg (54% de rendimiento, 98% de pureza)
217	 2'–(Piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,82–0,89 (m, 2H), 0,89–0,95 (m, 2H), 1,53–1,61 (m, 1H), 1,75–1,94 (m, 3H), 2,94 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,58–3,67 (m, 1H), 3,76 (td, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,09–7,14 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,50–8,55 (m, 2H), 8,73 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$	Intermediario 67 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G (condiciones A con HATU) 12,7 mg (58% de rendimiento, 99% de pureza)
218	 N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,81–0,88 (m, 2H), 0,89–0,95 (m, 2H), 1,52–1,61 (m, 1H), 1,74–1,94 (m, 3H), 2,93 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,58–3,66 (m, 1H), 3,76 (dt, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,51–8,55 (m, 1H), 8,73 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$	Intermediario 68 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G (condiciones A con HATU) 10,9 mg (59% de rendimiento, 99% de pureza)
219	 N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 0,83–0,89 (m, 2H), 0,89–0,93 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 3,17–3,29 (m, 3H), 3,41–3,49 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,60–3,67 (m, 2H), 3,68–3,77 (m, 2H), 5,35(s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,77 (td, 1,77 Hz, 1H), 8,50–8,57 (m, 1H), 8,76 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$	Intermediario 68 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G (condiciones A con HATU) 13,4 mg (70% de rendimiento, 99% de pureza)

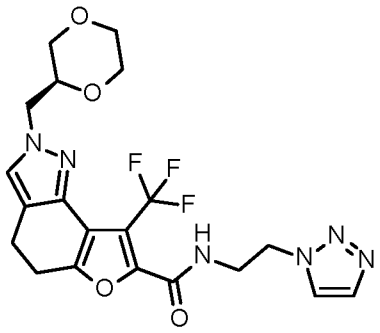
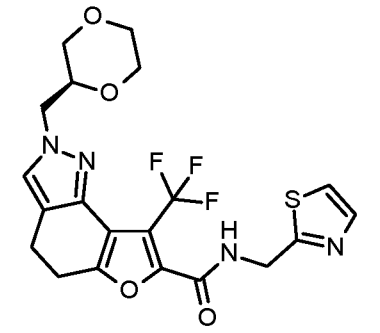
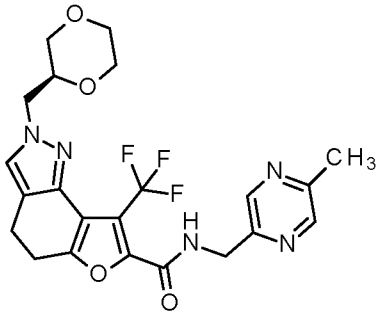
220	 N,2–bis{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,074 (5,18), 2,331 (1,89), 2,336 (0,86), 2,518 (10,80), 2,523 (6,99), 2,673 (1,98), 2,678 (0,99), 2,842 (2,30), 2,846 (2,34), 2,865 (9,33), 2,883 (7,55), 2,930 (8,03), 2,932 (8,08), 2,948 (11,22), 2,955 (4,14), 2,967 (2,76), 2,972 (2,71), 3,188 (1,18), 3,197 (4,61), 3,203 (2,46), 3,221 (7,76), 3,226 (6,47), 3,237 (10,12), 3,250 (9,45), 3,264 (8,63), 3,280 (3,97), 3,290 (5,80), 3,298 (2,93), 3,383 (0,41), 3,406 (1,54), 3,412 (1,90), 3,424 (1,92), 3,433 (4,21), 3,439 (4,29), 3,450 (4,25), 3,457 (5,03), 3,461 (4,44), 3,467 (3,49), 3,478 (3,70), 3,485 (3,41), 3,502 (2,89), 3,508 (3,39), 3,525 (3,56), 3,531 (7,12), 3,537 (4,16), 3,553 (4,66), 3,559 (5,46), 3,564 (3,00), 3,580 (1,90), 3,586 (3,16), 3,613 (8,80), 3,628 (3,64), 3,643 (7,77), 3,660 (1,10), 3,666 (1,28), 3,696 (4,66), 3,702 (4,14), 3,725 (8,64), 3,730 (9,95), 3,737 (6,50), 3,749 (4,52), 3,759 (5,12), 3,765 (4,05), 3,789 (1,24), 3,796 (1,09), 3,802 (1,90), 3,808 (2,13), 3,813 (2,21), 3,819 (2,07), 3,826 (2,62), 3,832 (1,82), 3,842 (1,32), 3,849 (1,08), 4,052 (1,24), 4,068 (0,74), 4,088 (6,96), 4,097 (7,58), 4,104 (7,52), 4,110 (6,96), 4,133 (1,27), 4,146 (0,71), 7,467 (0,40), 7,525 (16,00), 8,734 (2,58), 8,749 (5,30), 8,764 (2,43). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	Intermediario 70 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G (condiciones A con HATU) 29,2 mg (30% de rendimiento, 98% de pureza)

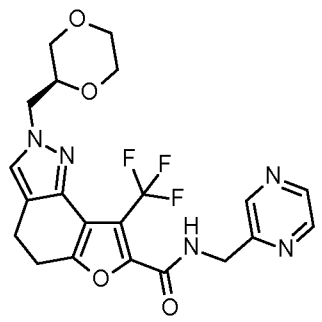
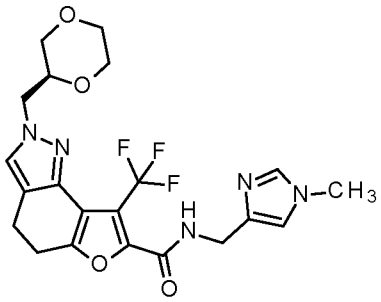
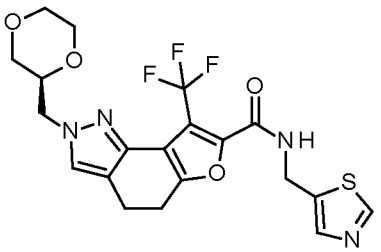
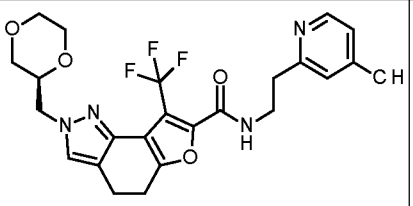
221	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,232 (0,48), 1,524 (0,53), 1,541 (1,79), 1,543 (1,70), 1,553 (1,50), 1,560 (2,55), 1,569 (2,37), 1,577 (1,98), 1,584 (1,66), 1,590 (2,26), 1,606 (1,44), 1,759 (0,51), 1,773 (1,16), 1,779 (0,92), 1,788 (2,12), 1,794 (2,79), 1,810 (5,00), 1,828 (5,03), 1,845 (3,37), 1,861 (2,76), 1,866 (1,66), 1,871 (1,94), 1,878 (2,19), 1,883 (1,91), 1,890 (2,48), 1,900 (1,68), 1,904 (1,99), 1,907 (2,00), 1,911 (1,76), 1,921 (1,47), 1,928 (1,34), 1,942 (0,85), 2,074 (1,03), 2,518 (7,06), 2,523 (5,04), 2,841 (2,23), 2,846 (2,35), 2,865 (9,77), 2,883 (8,40), 2,926 (8,76), 2,928 (8,73), 2,944 (11,58), 2,952 (4,35), 2,963 (2,98), 2,968 (2,81), 3,237 (4,39), 3,255 (7,94), 3,261 (6,89), 3,269 (15,57), 3,285 (8,59), 3,290 (6,41), 3,406 (1,43), 3,412 (1,76), 3,433 (3,82), 3,440 (4,22), 3,461 (3,59), 3,467 (3,36), 3,503 (2,84), 3,509 (3,25), 3,532 (3,97), 3,537 (4,00), 3,558 (1,92), 3,564 (2,46), 3,597 (1,92), 3,613 (7,57), 3,634 (6,63), 3,652 (3,21), 3,714 (4,15), 3,731 (4,26), 3,738 (6,56), 3,741 (6,15), 3,758 (7,46), 3,765 (4,92), 3,774 (4,55), 3,776 (4,13), 3,789 (1,64), 3,794 (3,50), 3,802 (2,16), 3,808 (2,28), 3,812 (2,41), 3,818 (2,18), 3,825 (2,74), 3,842 (1,38), 3,849 (1,17), 3,920 (1,23), 3,936 (3,55), 3,951 (5,82), 3,967 (3,70), 3,982 (0,93), 4,051 (1,24), 4,068 (0,72), 4,087 (7,26), 4,097 (7,88), 4,104 (8,01), 4,110 (7,40), 4,132 (1,33), 4,145 (0,79), 7,524 (16,00), 8,697 (2,59), 8,712 (5,41), 8,727 (2,59). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$	Intermediario 69 GP G Condiciones A 416 mg, 84% de rendimiento, 99% de pureza
222	 N–{[(2±)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,15 – 2,30 (m, 1 H) 2,53 – 2,61 (m, 1 H) 2,84 – 2,89 (m, 2 H) 2,93 – 2,97 (m, 2 H) 3,23 – 3,30 (m, 1 H) 3,37 – 3,49 (m, 3 H) 3,49 – 3,57 (m, 1 H) 3,60 – 3,65 (m, 1 H) 3,70 – 3,92 (m, 4 H) 4,01 – 4,13 (m, 3 H) 4,24 – 4,32 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,85 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$	Intermediario 69 GP H Condiciones A 10 mg, 4% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros

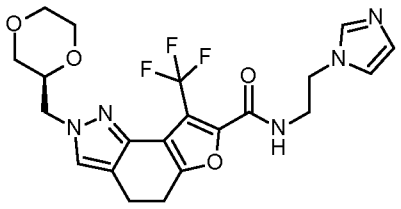
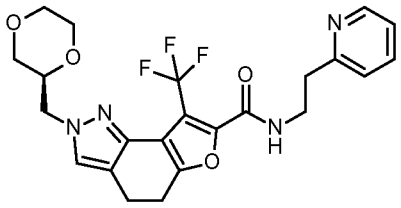
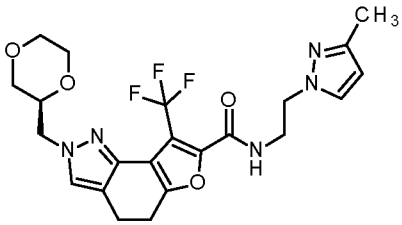
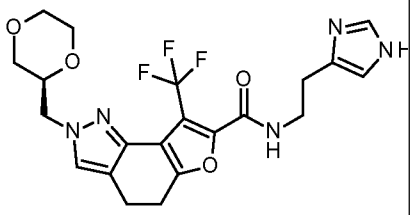
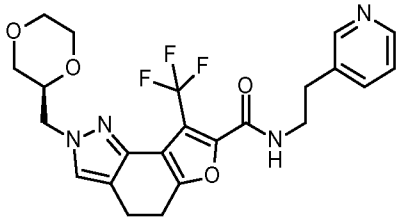
222–1	 N–{[(2R o 2S)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 222	R_t = 8,18 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,15 – 2,30 (m, 1 H) 2,53 – 2,61 (m, 1 H) 2,84 – 2,89 (m, 2 H) 2,93 – 2,97 (m, 2 H) 3,23 – 3,30 (m, 1 H) 3,37 – 3,49 (m, 3 H) 3,49 – 3,57 (m, 1 H) 3,61 – 3,65 (m, 1 H) 3,71 – 3,91 (m, 4 H) 4,02 – 4,13 (m, 3 H) 4,25 – 4,32 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,85 (t, 1H)	procedimiento analít.: Instrumento: Waters Alliance 2695; Columna: YMC Celulosa SB 3µ, 100x4,6; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina; eluyente B: etanol; isocrático: 90% A+10% B; flujo: 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; UV: 254 nm
222–2	 N–{[(2S o 2R)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 222	R_t = 9,19 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,15 – 2,30 (m, 1 H) 2,53 – 2,61 (m, 1 H) 2,84 – 2,89 (m, 2 H) 2,93 – 2,97 (m, 2 H) 3,23 – 3,30 (m, 1 H) 3,38 – 3,49 (m, 3 H) 3,49 – 3,57 (m, 1 H) 3,61 – 3,65 (m, 1 H) 3,71 – 3,91 (m, 4 H) 4,02 – 4,15 (m, 3 H) 4,25 – 4,32 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,85 (t, 1H)	
223	 N–{[(2±)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,14 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,66 – 1,73 (m, 3 H) 1,91 – 2,02 (m, 1 H) 2,83 – 2,90 (m, 2 H) 2,91 – 2,98 (m, 2 H) 3,22 – 3,30 (m, 3 H) 3,40 – 3,48 (m, 1 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 3,60 – 3,66 (m, 1 H) 3,70 – 3,78 (m, 2 H) 3,79 – 3,87 (m, 1 H) 3,99 – 4,07 (m, 1 H) 4,08 – 4,12 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,66 (t, 1H)	Intermediario 69 GP H Condiciones A 54 mg, 21% de rendimiento, 99% de pureza Mezcla de 2 isómeros

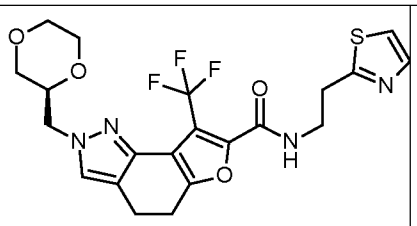
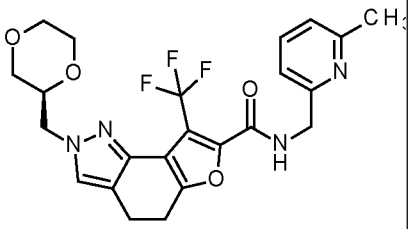
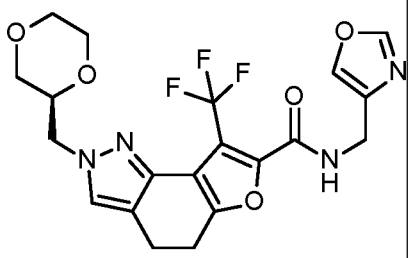
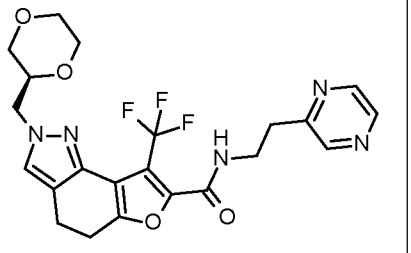
223–1	 N–{[(2R o 2S)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 223	R_t = 3,58 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,14 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,66 – 1,73 (m, 3 H) 1,91 – 2,02 (m, 1 H) 2,83 – 2,90 (m, 2 H) 2,91 – 2,98 (m, 2 H) 3,22 – 3,30 (m, 3 H) 3,40 – 3,48 (m, 1 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 3,61 – 3,64 (m, 1 H) 3,70 – 3,78 (m, 2 H) 3,79 – 3,87 (m, 1 H) 3,99 – 4,07 (m, 1 H) 4,08 – 4,12 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,65 (t, 1H)	procedimiento analít.: Instrumento: Waters Alliance 2695; Columna: Chiralpak IG 3µ, 100x4,6; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina; eluyente B: etanol; isocrático: 50% A+50% B; flujo: 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; UV: 220 nm
223–2	 N–{[(2S o 2R)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 223	R_t = 4,94 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,15 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,66 – 1,73 (m, 3 H) 1,91 – 2,02 (m, 1 H) 2,83 – 2,90 (m, 2 H) 2,91 – 2,98 (m, 2 H) 3,22 – 3,30 (m, 3 H) 3,40 – 3,48 (m, 1 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 3,61 – 3,64 (m, 1 H) 3,70 – 3,78 (m, 2 H) 3,79 – 3,87 (m, 1 H) 3,99 – 4,07 (m, 1 H) 4,08 – 4,12 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,66 (t, 1H)	

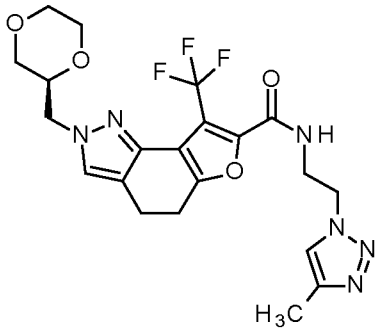
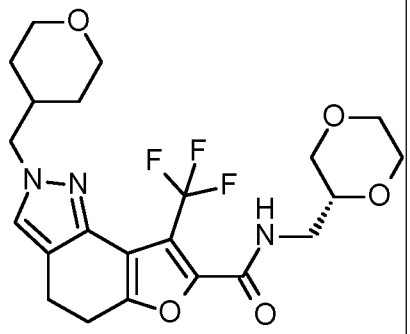
224	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2±,5±)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,113 (3,94), 1,124 (4,19), 1,158 (15,40), 1,170 (16,00), 1,232 (0,49), 1,367 (0,74), 1,372 (1,10), 1,387 (1,37), 1,394 (1,00), 1,401 (0,86), 1,409 (0,92), 1,425 (0,60), 1,607 (0,73), 1,616 (0,64), 1,631 (1,07), 1,641 (0,88), 1,653 (0,86), 1,662 (0,58), 1,856 (0,48), 1,871 (0,98), 1,887 (1,59), 1,897 (0,93), 1,901 (1,11), 1,907 (1,41), 1,912 (2,04), 1,916 (1,24), 1,921 (1,31), 1,924 (1,18), 1,938 (0,91), 1,948 (0,78), 1,964 (0,59), 1,994 (0,76), 2,514 (5,34), 2,518 (4,86), 2,522 (3,96), 2,847 (1,51), 2,864 (5,78), 2,879 (4,47), 2,929 (4,77), 2,943 (5,88), 2,958 (1,57), 2,961 (1,67), 3,233 (0,69), 3,242 (2,93), 3,251 (1,01), 3,261 (4,70), 3,265 (3,65), 3,273 (3,82), 3,284 (5,71), 3,294 (2,02), 3,313 (1,15), 3,364 (0,90), 3,412 (0,99), 3,417 (1,19), 3,434 (2,26), 3,439 (2,45), 3,456 (1,90), 3,461 (1,72), 3,507 (1,56), 3,512 (1,79), 3,531 (2,19), 3,536 (2,18), 3,552 (1,12), 3,557 (1,30), 3,613 (2,32), 3,637 (1,77), 3,717 (2,19), 3,732 (2,32), 3,737 (3,90), 3,755 (1,99), 3,760 (2,24), 3,794 (0,65), 3,809 (1,20), 3,813 (1,35), 3,817 (1,21), 3,823 (1,54), 3,828 (1,12), 3,837 (0,72), 3,842 (0,64), 3,865 (1,14), 3,877 (1,84), 3,882 (1,03), 3,889 (1,42), 3,893 (1,36), 3,905 (1,04), 3,912 (1,51), 3,925 (2,09), 3,938 (1,53), 3,951 (0,45), 4,034 (0,48), 4,050 (0,46), 4,058 (1,07), 4,072 (0,90), 4,087 (4,21), 4,097 (5,12), 4,101 (4,89), 4,107 (4,12), 4,126 (0,85), 4,136 (0,58), 7,522 (9,22), 8,681 (1,20), 8,693 (2,64), 8,705 (1,37). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	Intermediario 69 GP H Condiciones A 20 mg, 13% de rendimiento, 99% de pureza Mezcla de isómeros cis/trans
224–1	2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2R o 2S,5R o 5S)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 224	R_t = 3,66 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,17 (d, 3H) 1,35 – 1,43 (m, 1 H) 1,59 – 1,69 (m, 1 H) 1,85 – 1,97 (m, 2 H) 2,84 – 2,88 (m, 2 H) 2,93 – 2,97 (m, 2 H) 3,24 – 3,30 (m, 3 H) 3,41 – 3,48 (m, 1 H) 3,49 – 3,56 (m, 1 H) 3,61 – 3,64 (m, 1 H) 3,71 – 3,76 (m, 2 H) 3,79 – 3,85 (m, 1 H) 3,86 – 3,96 (m, 2 H) 4,04 – 4,15 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,69 (t, 1H)	procedimiento analít.: Instrumento: Thermo Fisher UltiMate 3000; Columna: Chiralpak IF 3µ, 100x4,6; eluyente A:

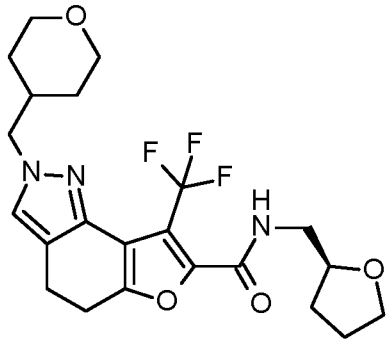
224–2	2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S o 2R,5S o 5R)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 224	R_t = 5,84 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,17 (d, 3H) 1,35 – 1,43 (m, 1 H) 1,59 – 1,69 (m, 1 H) 1,85 – 2,00 (m, 2 H) 2,84 – 2,88 (m, 2 H) 2,93 – 2,97 (m, 2 H) 3,24 – 3,30 (m, 3 H) 3,41 – 3,48 (m, 1 H) 3,49 – 3,56 (m, 1 H) 3,61 – 3,64 (m, 1 H) 3,71 – 3,76 (m, 2 H) 3,79 – 3,85 (m, 1 H) 3,86 – 3,96 (m, 2 H) 4,04 – 4,15 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,69 (t, 1H).	hexano + 0,1% en volumen dietilamina; eluyente B: 2–propanol; isocrático: 70% A+30% B; flujo: 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; UV: 254 nm
225	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[2–(1H–1,2,3–triazol–1–il)etil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,90 (m, 2H), 2,91–2,98 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,49–3,57 (m, 1H), 3,62 (br d, 1H), 3,66–3,77 (m, 4H), 3,78–3,88 (m, 1H), 4,03–4,16 (m, 2H), 4,56 (t, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,86 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M–H]^–$	Intermediario 69 y CAS–RN:[4320–94–9] GP G Condiciones A 66,9 mg (76% de rendimiento, 99% de pureza)
226	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(1,3–tiazol–2–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,85–2,91 (m, 2H), 2,93–3,01 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 3,41–3,48 (m, 1H), 3,49–3,58 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,71–3,78 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,03–4,18 (m, 2H), 4,72 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 9,59 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[53332–78–8] GP G Condiciones A 52,3 mg (58% de rendimiento, 97% de pureza)
227	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[(5–metilpirazin–2–il)metil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,48 (s, 3H), 2,84–2,91 (m, 2H), 2,93–2,99 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,50–3,57 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,78 (m, 2H), 3,79–3,86 (m, 1H), 4,04–4,16 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 9,32 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[132664–85–8 GP G Condiciones A 67,2 mg (70% de rendimiento, 93% de pureza)

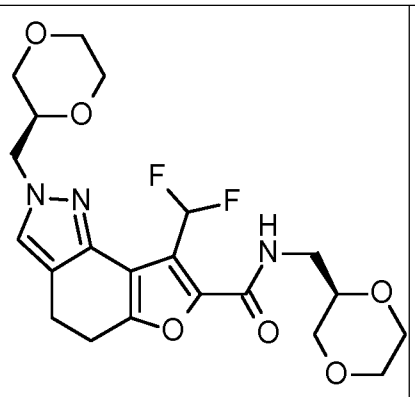
228	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(pirazin–2–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,84–2,90 (m, 2H), 2,94–2,99 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,49–3,57 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,78 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,04–4,16 (m, 2H), 4,59 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,36 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIneg): m/z = 462 $[M–H]^-$	Intermediario 69 y CAS–RN:[20010–99–5] GP G Condiciones A 65,3 mg (68% de rendimiento, 91% de pureza)
229	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[(1–metil–1H–imidazol–4–il)metil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,89 (m, 2H), 2,90–2,96 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,50–3,57 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,61–3,65 (m, 1H), 3,70–3,78 (m, 2H), 3,78–3,85 (m, 1H), 4,03–4,15 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,93 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[486414–83–9] GP G Condiciones A 40,4 mg (46% de rendimiento, 99% de pureza)
230	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(1,3–tiazol–5–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,89 (m, 2H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,49–3,57 (m, 1H), 3,62 (br d, 1H), 3,69–3,77 (m, 2H), 3,78–3,87 (m, 1H), 4,01–4,15 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,40 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,82 min; MS (ESIneg): m/z = 467 $[M–H]^-$	Intermediario 69 y CAS–RN:[131052–46–5] GP G Condiciones A 54,8 mg (61% de rendimiento, 98% de pureza)
231	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(4–metilpiridin–2–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 2,83–2,89 (m, 2H), 2,90–2,97 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,50–3,60 (m, 3H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,78 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,04–4,15 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,82 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[851670–49–0] GP G Condiciones A 53,6 mg (50% de rendimiento, 98% de pureza)

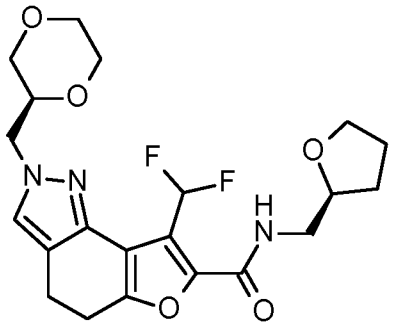
232	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[2–(1H–imidazol–1–il)etil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,90 (m, 2H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,50–3,59 (m, 3H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,85 (m, 1H), 4,10 (dd, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 8,84 (t, 1H), LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIneg): m/z = 464 $[M–H]^-$	Intermediario 69 y CAS–RN:[93668–43–0] GP G Condiciones A 63,5 mg (61% de rendimiento, 96% de pureza)
233	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(piridin–2–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm], 2,82–2,91 (m, 2H), 2,91–3,02 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H), 3,38–3,48 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,55–3,65 (m, 3H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,03–4,15 (m, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,48–8,53 (m, 1H), 8,82 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[2706–56–1] GP G Condiciones A 62,4 mg (60% de rendimiento, 99% de pureza)
234	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(3–metil–1H–pirazol–1–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,15 (s, 3H), 2,82–2,90 (m, 2H), 2,91–2,98 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,47 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,55–3,66 (m, 3H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,99 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,81 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[62821–90–3] GP G Condiciones A 53,2 mg (61% de rendimiento, 97% de pureza)
235	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(1H–imidazol–4–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,89 (m, 4H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,57 (m, 4H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,87 (m, 1H), 4,03–4,15 (m, 2H), 7,32 (ddd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,83 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIneg): m/z = 464 $[M–H]^-$	Intermediario 69 y CAS–RN:[56–92–8] GP G Condiciones A 68,3 mg (66% de rendimiento, 96% de pureza)
236	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(piridin–3–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,89 (m, 4H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,57 (m, 4H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,87 (m, 1H), 4,03–4,15 (m, 2H), 7,32 (ddd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,83 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M–H]^-$	Intermediario 69 y CAS–RN:[20173–24–4] GP G Condiciones A 64,2 mg (61% de rendimiento, 97% de pureza)

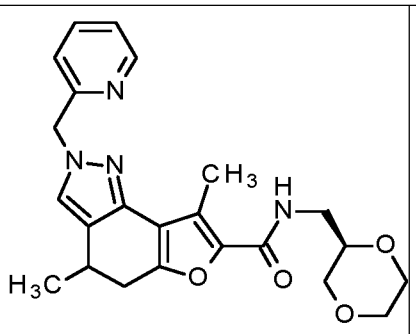
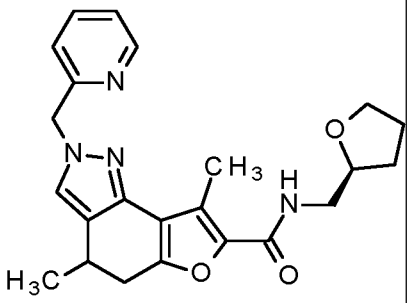
237	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(1,3–tiazol–2–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,84–2,89 (m, 2H), 2,92–2,98 (m, 2H), 3,22–3,30 (m, 3H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,49–3,65 (m, 4H), 3,70–3,78 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,00–4,16 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,89 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[18453–07–1] GP G Condiciones A 61,3 mg (59% de rendimiento, 99% de pureza)
238	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,46 (s, 3H), 2,84–2,91 (m, 2H), 2,93–3,00 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 3,40–3,49 (m, 1H), 3,50–3,58 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,79 (m, 2H), 3,78–3,87 (m, 1H), 4,01–4,17 (m, 2H), 4,48 (d, 2H), 7,12 (dd, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 9,28 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[6627–60–7] GP G Condiciones A 70,1 mg (64% de rendimiento, 94% de pureza)
239	 2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(1,3–oxazol–4–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,90 (m, 2H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,47 (m, 1H), 3,53 (td, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,70–3,78 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 1H), 4,04–4,15 (m, 2H), 4,33 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,13 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[847490–98–6] GP G Condiciones A 73,6 mg (73% de rendimiento, 96% de pureza)
240	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[2–(pirazin–2–il)etil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,21 (d, 3H), 2,83–2,89 (m, 2H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,49–3,56 (m, 1H), 3,60–3,68 (m, 3H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,87 (m, 1H), 4,04–4,17 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,85 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[5321–59–5] GP G Condiciones A 72,6 mg (69% de rendimiento, 98% de pureza)

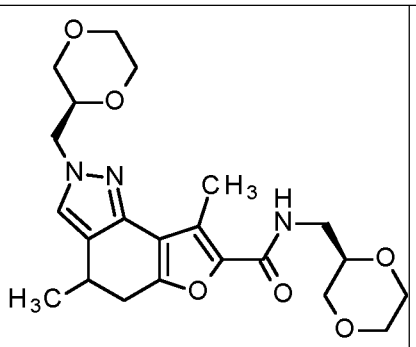
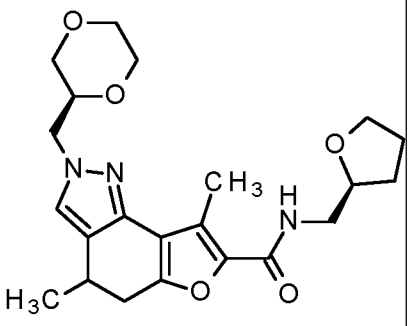
241	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[2–(4–metil–1H–1,2,3–triazol–1–il)etil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]:2,82–2,89 (m, 2H), 2,91–2,96 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,49–3,57 (m, 1H), 3,59–3,65 (m, 3H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,78–3,85 (m, 1H), 4,02–4,15 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,56–8,59 (m, 2H), 8,84 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$	Intermediario 69 y CAS–RN:[1086601–35–5] GP G Condiciones A 67,8 mg (64% de rendimiento, 98% de pureza)
242	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,002 (1,19), 0,931 (2,75), 0,934 (0,93), 0,948 (2,84), 0,952 (0,48), 1,173 (1,01), 1,184 (1,20), 1,203 (2,84), 1,214 (3,17), 1,235 (3,83), 1,246 (3,45), 1,265 (1,74), 1,276 (1,56), 1,343 (0,56), 1,401 (4,92), 1,428 (3,48), 1,953 (0,63), 1,963 (1,18), 1,973 (1,28), 1,981 (1,48), 1,991 (1,86), 2,000 (1,42), 2,009 (1,22), 2,019 (1,04), 2,332 (1,96), 2,336 (0,84), 2,518 (9,07), 2,523 (5,87), 2,539 (0,42), 2,678 (0,87), 2,836 (2,18), 2,841 (2,20), 2,859 (9,32), 2,877 (7,60), 2,921 (7,96), 2,924 (8,08), 2,940 (11,11), 2,946 (3,93), 2,958 (2,82), 2,964 (2,59), 3,186 (1,07), 3,195 (4,79), 3,200 (2,83), 3,207 (3,54), 3,212 (4,66), 3,220 (8,66), 3,224 (6,37), 3,235 (11,50), 3,241 (8,21), 3,249 (10,54), 3,263 (7,12), 3,278 (3,91), 3,297 (2,27), 3,313 (2,18), 3,423 (1,48), 3,429 (1,80), 3,449 (3,90), 3,456 (4,23), 3,476 (3,43), 3,483 (3,29), 3,524 (2,95), 3,530 (3,36), 3,552 (4,01), 3,558 (4,19), 3,578 (1,61), 3,585 (2,86), 3,604 (1,42), 3,611 (4,35), 3,619 (5,39), 3,626 (3,26), 3,635 (2,56), 3,643 (5,39), 3,649 (4,00), 3,658 (1,01), 3,665 (1,18), 3,694 (4,55), 3,701 (3,75), 3,723 (7,82), 3,729 (6,62), 3,752 (3,28), 3,798 (4,37), 3,805 (4,33), 3,828 (4,00), 3,834 (3,83), 3,945 (11,67), 3,963 (11,50), 7,541 (16,00), 8,717 (2,54), 8,732 (5,33), 8,746 (2,53). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	Intermediario 71 GP H Condiciones B 55 mg, 33% de rendimiento, 95% de pureza

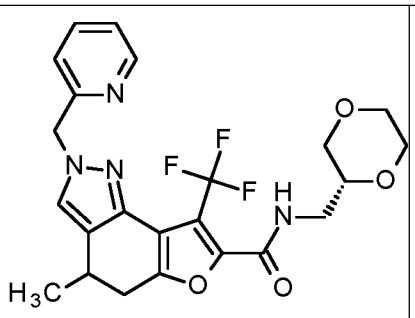
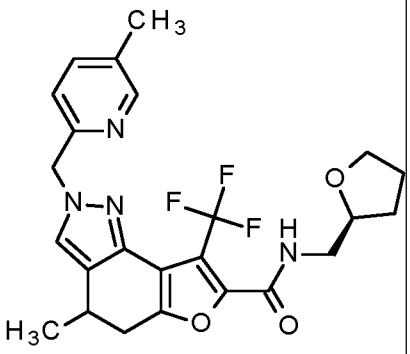
243	 2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: –0,002 (0,42), 1,173 (1,08), 1,184 (1,20), 1,203 (2,63), 1,213 (2,94), 1,235 (3,72), 1,246 (3,18), 1,265 (1,63), 1,276 (1,43), 1,401 (4,45), 1,428 (3,17), 1,522 (0,52), 1,539 (1,66), 1,551 (1,36), 1,555 (1,49), 1,558 (2,24), 1,567 (2,08), 1,575 (1,74), 1,583 (1,40), 1,588 (1,96), 1,605 (1,23), 1,758 (0,45), 1,772 (1,01), 1,779 (0,76), 1,787 (1,85), 1,793 (2,32), 1,808 (4,31), 1,827 (4,18), 1,844 (2,73), 1,860 (2,27), 1,865 (1,30), 1,869 (1,60), 1,876 (1,78), 1,881 (1,63), 1,888 (2,08), 1,898 (1,35), 1,902 (1,59), 1,905 (1,60), 1,910 (1,44), 1,919 (1,15), 1,926 (1,09), 1,941 (0,88), 1,953 (0,60), 1,962 (1,07), 1,972 (1,20), 1,981 (1,37), 1,990 (1,71), 2,000 (1,28), 2,009 (1,09), 2,018 (0,93), 2,318 (0,93), 2,518 (9,83), 2,523 (6,49), 2,537 (0,49), 2,542 (0,50), 2,835 (1,84), 2,839 (1,93), 2,853 (3,21), 2,858 (8,35), 2,876 (6,81), 2,917 (7,33), 2,919 (7,17), 2,935 (10,19), 2,943 (3,39), 2,954 (2,40), 2,960 (2,29), 3,207 (2,87), 3,212 (3,49), 3,237 (6,28), 3,241 (6,49), 3,252 (6,92), 3,267 (16,00), 3,282 (7,26), 3,299 (1,17), 3,375 (0,89), 3,380 (0,49), 3,596 (1,49), 3,615 (3,47), 3,633 (4,18), 3,651 (2,37), 3,740 (1,99), 3,757 (3,78), 3,772 (3,63), 3,775 (3,23), 3,793 (4,98), 3,798 (4,10), 3,805 (3,96), 3,827 (3,64), 3,834 (3,49), 3,918 (1,08), 3,934 (3,60), 3,944 (11,37), 3,950 (7,36), 3,962 (11,45), 3,981 (0,91), 7,539 (14,20), 8,680 (2,22), 8,694 (4,62), 8,709 (2,19). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$	Intermediario 71 GP H Condiciones B 42 mg, 26% de rendimiento, 95% de pureza

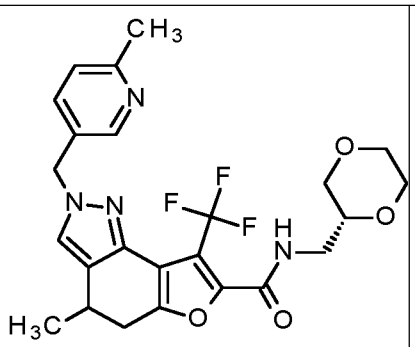
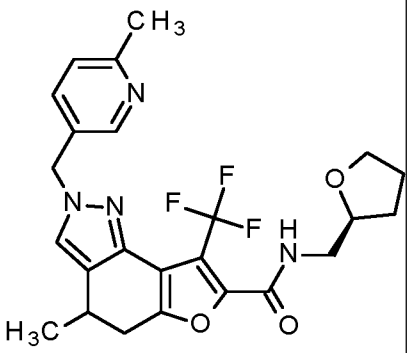
244	 8–(difluorometil)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,172 (0,57), 1,987 (0,98), 2,074 (1,66), 2,518 (16,00), 2,522 (10,77), 2,860 (1,47), 2,879 (6,00), 2,896 (5,14), 2,939 (5,23), 2,956 (6,54), 2,975 (1,67), 2,980 (1,54), 3,179 (1,03), 3,193 (4,35), 3,217 (4,16), 3,221 (4,03), 3,227 (3,59), 3,243 (5,20), 3,268 (4,40), 3,271 (4,27), 3,285 (3,41), 3,296 (4,32), 3,301 (2,91), 3,413 (1,49), 3,421 (1,26), 3,428 (1,65), 3,434 (2,62), 3,440 (2,97), 3,449 (2,89), 3,455 (3,19), 3,462 (2,63), 3,468 (2,40), 3,476 (2,57), 3,482 (2,38), 3,504 (1,98), 3,510 (2,45), 3,516 (2,34), 3,521 (2,50), 3,533 (2,91), 3,539 (3,17), 3,544 (3,24), 3,550 (3,05), 3,559 (1,56), 3,566 (2,04), 3,570 (1,68), 3,577 (1,91), 3,612 (5,35), 3,641 (5,02), 3,658 (1,72), 3,665 (1,86), 3,673 (1,58), 3,688 (1,00), 3,702 (3,37), 3,716 (5,63), 3,730 (3,33), 3,741 (5,92), 3,746 (7,54), 3,769 (2,20), 3,775 (2,88), 3,786 (1,02), 3,805 (1,46), 3,809 (1,52), 3,823 (1,73), 3,839 (0,90), 4,049 (0,93), 4,065 (0,58), 4,084 (4,22), 4,098 (5,59), 4,110 (4,16), 4,133 (0,94), 4,146 (0,61), 7,422 (0,55), 7,473 (2,00), 7,501 (10,82), 7,610 (4,18), 7,746 (1,68), 8,696 (1,70), 8,712 (3,52), 8,726 (1,70). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 452 $[M–H]^–$	Intermediario 72 GP H Condiciones C 108 mg, 35% de rendimiento, 95% de pureza

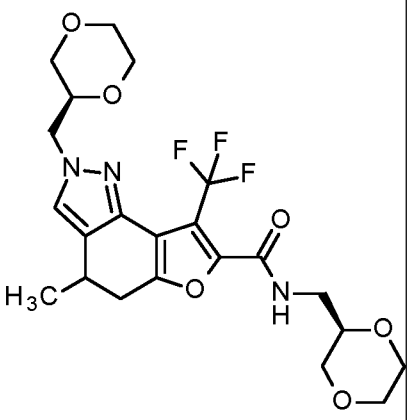
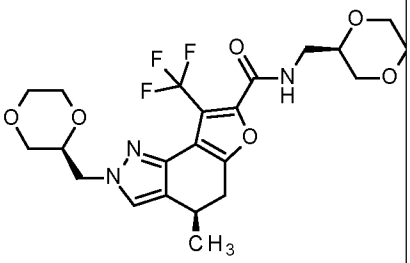
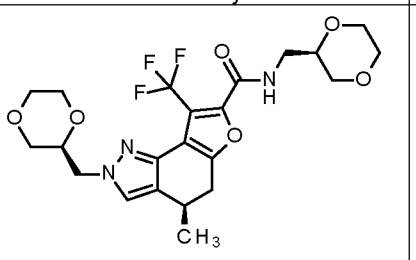
245	 8–(difluorometil)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,232 (1,01), 1,531 (0,48), 1,549 (1,49), 1,564 (1,42), 1,568 (2,21), 1,577 (2,03), 1,585 (1,81), 1,593 (1,38), 1,598 (1,89), 1,614 (1,25), 1,754 (0,47), 1,768 (1,05), 1,774 (0,80), 1,783 (1,85), 1,789 (2,48), 1,804 (4,31), 1,822 (4,37), 1,841 (2,92), 1,854 (1,83), 1,864 (1,65), 1,871 (2,10), 1,877 (1,77), 1,883 (2,08), 1,893 (1,39), 1,897 (1,61), 1,904 (1,43), 1,914 (1,16), 1,921 (1,08), 1,936 (0,69), 2,075 (0,57), 2,327 (4,41), 2,332 (3,20), 2,336 (1,41), 2,518 (16,00), 2,523 (11,50), 2,669 (4,49), 2,673 (3,16), 2,678 (1,34), 2,855 (1,81), 2,860 (1,87), 2,879 (8,15), 2,897 (6,87), 2,938 (7,01), 2,955 (9,01), 2,962 (3,06), 2,974 (2,12), 2,980 (2,01), 3,212 (0,70), 3,227 (1,54), 3,244 (5,48), 3,261 (6,67), 3,268 (5,71), 3,272 (6,25), 3,278 (6,19), 3,296 (6,96), 3,312 (2,81), 3,408 (1,25), 3,414 (1,71), 3,435 (3,29), 3,441 (3,67), 3,462 (3,05), 3,468 (2,88), 3,504 (2,46), 3,510 (2,85), 3,533 (3,48), 3,539 (3,47), 3,560 (1,60), 3,566 (2,23), 3,591 (1,67), 3,611 (6,29), 3,627 (4,59), 3,645 (4,36), 3,716 (3,44), 3,736 (2,88), 3,741 (5,52), 3,746 (7,33), 3,750 (6,20), 3,768 (5,97), 3,774 (5,20), 3,788 (2,76), 3,799 (1,71), 3,805 (1,82), 3,810 (1,93), 3,816 (1,77), 3,822 (2,29), 3,829 (1,58), 3,840 (1,14), 3,846 (0,93), 3,941 (0,98), 3,957 (3,20), 3,974 (4,41), 3,989 (2,93), 4,005 (0,76), 4,048 (1,35), 4,065 (0,89), 4,084 (6,00), 4,097 (7,45), 4,100 (7,29), 4,109 (5,65), 4,133 (1,28), 4,145 (0,89), 7,421 (0,59), 7,480 (2,84), 7,500 (15,43), 7,617 (6,03), 7,754 (2,35), 8,553 (0,44), 8,655 (2,25), 8,670 (4,77), 8,685 (2,21). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 436 $[M–H]^-$	Intermediario 72 GP H Condiciones C 83 mg, 28% de rendimiento, 98% de pureza

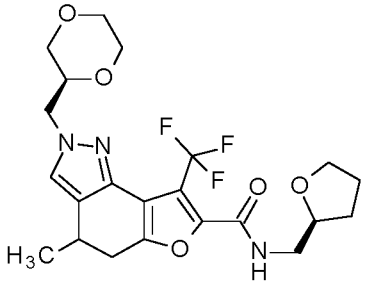
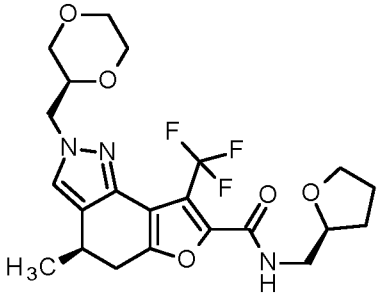
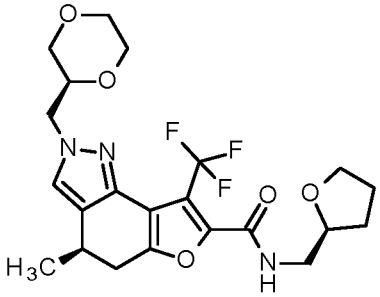
246	 (4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,280 (6,58), 1,297 (6,63), 2,440 (16,00), 2,522 (3,53), 2,551 (1,16), 2,567 (1,19), 2,583 (0,57), 2,592 (1,24), 2,713 (0,68), 2,960 (1,07), 2,978 (1,36), 3,001 (0,98), 3,020 (1,10), 3,159 (0,94), 3,179 (2,49), 3,194 (2,01), 3,203 (2,35), 3,208 (2,71), 3,226 (1,76), 3,232 (1,90), 3,242 (1,14), 3,261 (0,66), 3,276 (0,42), 3,413 (0,46), 3,419 (0,54), 3,440 (1,20), 3,446 (1,27), 3,467 (1,04), 3,473 (1,01), 3,509 (0,89), 3,515 (0,93), 3,537 (1,23), 3,544 (1,28), 3,564 (0,55), 3,570 (0,80), 3,606 (1,98), 3,622 (0,84), 3,630 (1,71), 3,636 (1,54), 3,652 (0,40), 3,682 (1,43), 3,689 (1,21), 3,712 (2,49), 3,740 (1,08), 5,385 (7,26), 7,067 (1,98), 7,086 (2,10), 7,294 (0,98), 7,307 (1,14), 7,310 (1,20), 7,323 (1,12), 7,682 (4,44), 7,684 (4,55), 7,755 (1,08), 7,759 (1,11), 7,774 (1,88), 7,778 (1,90), 7,794 (1,02), 7,798 (1,00), 8,043 (0,83), 8,058 (1,74), 8,073 (0,84), 8,536 (1,57), 8,546 (1,54), 8,548 (1,54). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M–H]^–$	Intermediario 73 GP H Condiciones B 16 mg, 18% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros
247	 (4±)–4,8–dimetil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,280 (6,39), 1,296 (6,42), 1,548 (0,54), 1,565 (0,75), 1,572 (0,57), 1,580 (0,66), 1,593 (0,51), 1,774 (0,60), 1,779 (0,79), 1,794 (1,38), 1,812 (1,57), 1,830 (1,42), 1,843 (0,83), 1,856 (0,76), 1,860 (0,88), 1,874 (0,63), 1,881 (0,47), 1,891 (0,40), 2,439 (16,00), 2,517 (4,63), 2,522 (3,70), 2,548 (1,21), 2,565 (1,24), 2,582 (0,53), 2,590 (1,28), 2,673 (0,69), 2,712 (0,64), 2,959 (1,16), 2,977 (1,46), 3,000 (1,07), 3,019 (1,20), 3,157 (0,47), 3,174 (0,72), 3,181 (0,56), 3,193 (0,67), 3,199 (0,72), 3,211 (1,54), 3,214 (1,60), 3,227 (2,65), 3,245 (1,43), 3,581 (0,49), 3,600 (1,07), 3,618 (1,40), 3,636 (0,77), 3,731 (0,64), 3,748 (1,22), 3,766 (1,07), 3,784 (0,64), 3,926 (1,03), 3,943 (1,55), 3,958 (0,95), 5,385 (7,04), 7,067 (1,87), 7,086 (1,98), 7,291 (0,95), 7,294 (0,96), 7,304 (1,00), 7,307 (1,07), 7,310 (1,16), 7,313 (1,06), 7,322 (1,08), 7,325 (1,04), 7,681 (4,39), 7,683 (4,37), 7,755 (1,09), 7,759 (1,14), 7,774 (1,89), 7,778 (1,88), 7,794 (1,00), 7,798 (0,97), 7,965 (0,78), 7,980 (1,63), 7,995 (0,77), 8,532 (1,24), 8,534 (1,41), 8,536 (1,50), 8,538 (1,32), 8,544 (1,33), 8,546 (1,43), 8,548 (1,43), 8,550 (1,23). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 405 $[M–H]^–$	Intermediario 73 GP H Condiciones B 16 mg, 19% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros

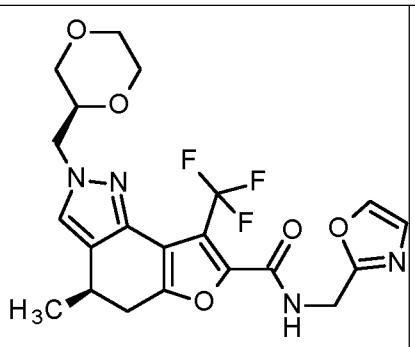
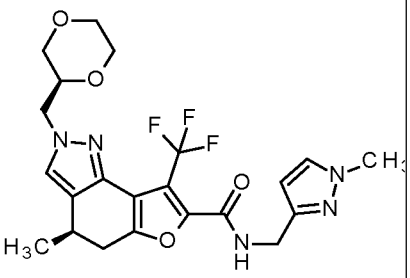
248	 (4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,258 (4,08), 1,265 (4,12), 1,275 (4,28), 1,281 (4,00), 2,470 (16,00), 2,522 (9,09), 2,549 (2,05), 2,574 (1,45), 2,755 (0,43), 2,938 (0,74), 2,943 (0,78), 2,957 (0,99), 2,962 (0,92), 2,980 (0,67), 2,986 (0,70), 2,998 (0,76), 3,004 (0,78), 3,124 (0,60), 3,141 (0,87), 3,148 (0,97), 3,163 (1,24), 3,183 (2,58), 3,197 (1,83), 3,207 (2,18), 3,212 (2,78), 3,231 (2,07), 3,236 (2,44), 3,247 (1,46), 3,266 (2,29), 3,281 (0,77), 3,294 (1,48), 3,416 (0,93), 3,421 (0,94), 3,443 (2,11), 3,449 (2,16), 3,470 (1,80), 3,476 (1,82), 3,512 (1,53), 3,518 (1,31), 3,540 (2,12), 3,546 (1,91), 3,568 (1,03), 3,573 (1,13), 3,616 (2,58), 3,633 (2,23), 3,639 (2,09), 3,687 (1,62), 3,692 (1,43), 3,716 (4,44), 3,745 (2,55), 3,847 (0,78), 4,071 (1,28), 4,084 (2,48), 4,096 (2,29), 7,508 (3,32), 8,043 (0,91), 8,057 (1,89), 8,073 (0,89). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$	Intermediario 74 GP H Condiciones B 15 mg, 10% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros
249	 (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,257 (4,00), 1,264 (4,13), 1,274 (4,28), 1,281 (3,97), 1,551 (0,60), 1,568 (0,84), 1,576 (0,68), 1,584 (0,73), 1,596 (0,57), 1,613 (0,44), 1,781 (0,88), 1,797 (1,56), 1,815 (1,74), 1,833 (1,55), 1,846 (0,96), 1,863 (1,01), 1,877 (0,74), 1,895 (0,46), 2,469 (16,00), 2,522 (5,60), 2,545 (1,76), 2,570 (1,12), 2,937 (0,72), 2,943 (0,75), 2,955 (0,92), 2,962 (0,91), 2,979 (0,67), 2,985 (0,65), 2,997 (0,75), 3,003 (0,73), 3,122 (0,56), 3,140 (0,82), 3,157 (0,65), 3,165 (0,75), 3,182 (0,50), 3,214 (1,42), 3,218 (1,40), 3,230 (2,77), 3,233 (2,79), 3,244 (1,97), 3,249 (1,71), 3,267 (1,87), 3,292 (1,24), 3,416 (0,42), 3,427 (0,40), 3,436 (0,72), 3,443 (0,85), 3,448 (0,79), 3,454 (0,80), 3,464 (0,69), 3,475 (0,69), 3,481 (0,57), 3,507 (0,48), 3,513 (0,56), 3,521 (0,51), 3,526 (0,52), 3,535 (0,69), 3,541 (0,76), 3,549 (0,71), 3,556 (0,73), 3,568 (0,47), 3,583 (0,94), 3,602 (1,35), 3,620 (2,82), 3,638 (1,17), 3,647 (1,08), 3,723 (2,55), 3,751 (3,37), 3,768 (1,34), 3,786 (0,69), 3,847 (0,75), 3,930 (1,19), 3,946 (1,76), 3,961 (1,09), 4,070 (1,26), 4,077 (1,57), 4,084 (2,46), 4,095 (2,18), 7,507 (3,37), 7,964 (0,88), 7,980 (1,85), 7,994 (0,91). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$	Intermediario 74 GP H Condiciones B 25 mg, 17% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros

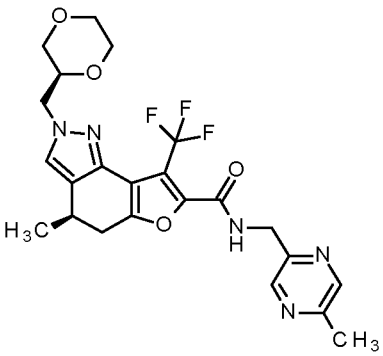
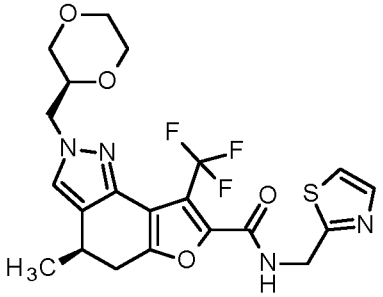
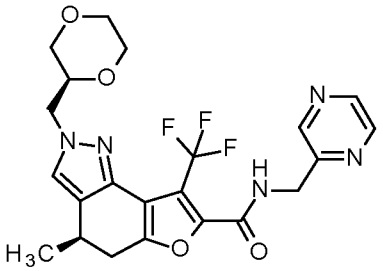
250	 (4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,286 (14,45), 1,303 (15,06), 2,323 (1,51), 2,327 (2,17), 2,331 (1,66), 2,447 (0,41), 2,518 (16,00), 2,523 (11,29), 2,595 (2,75), 2,621 (2,77), 2,636 (2,93), 2,663 (3,70), 2,669 (2,37), 2,673 (1,68), 3,025 (2,61), 3,044 (3,54), 3,067 (2,40), 3,085 (2,86), 3,178 (1,21), 3,195 (4,06), 3,219 (5,91), 3,236 (3,82), 3,247 (5,44), 3,257 (2,77), 3,262 (2,58), 3,278 (2,04), 3,421 (1,32), 3,428 (1,56), 3,449 (2,73), 3,455 (2,99), 3,476 (2,43), 3,482 (2,31), 3,522 (1,95), 3,528 (2,19), 3,551 (2,73), 3,557 (2,82), 3,577 (1,08), 3,583 (1,89), 3,619 (3,47), 3,626 (2,25), 3,642 (3,70), 3,664 (0,89), 3,695 (3,03), 3,700 (2,54), 3,723 (5,17), 3,751 (2,25), 5,395 (15,85), 7,079 (4,44), 7,099 (4,68), 7,295 (2,18), 7,298 (2,30), 7,307 (2,33), 7,310 (2,48), 7,314 (2,63), 7,317 (2,51), 7,326 (2,59), 7,329 (2,49), 7,727 (9,74), 7,729 (9,75), 7,758 (2,71), 7,762 (2,82), 7,777 (4,62), 7,781 (4,67), 7,796 (2,35), 7,800 (2,29), 8,533 (2,88), 8,535 (3,27), 8,537 (3,50), 8,539 (3,02), 8,545 (3,04), 8,547 (3,46), 8,549 (3,37), 8,552 (3,16), 8,736 (1,43), 8,751 (3,01), 8,766 (1,49). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$	Intermediario 75 GP H Condiciones A 36 mg, 54% de rendimiento, 98% de pureza Mezcla de 2 isómeros
251	 (4±)–4–metil–2–[(5–metil–2–piridil)metil]–N–[[(2S)–tetrahidrofurano–2–il]metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidrofuro[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,879 (0,46), 1,277 (8,70), 1,294 (8,74), 1,537 (0,78), 1,556 (1,06), 1,564 (1,00), 1,572 (0,90), 1,586 (0,96), 1,602 (0,58), 1,770 (0,53), 1,791 (1,24), 1,807 (2,18), 1,825 (2,16), 1,843 (1,38), 1,859 (1,10), 1,869 (0,92), 1,876 (0,96), 1,881 (0,90), 1,888 (1,06), 1,902 (0,89), 1,908 (0,77), 1,919 (0,60), 2,269 (16,00), 2,424 (0,52), 2,523 (4,02), 2,541 (2,92), 2,581 (1,49), 2,607 (1,59), 2,622 (1,71), 2,665 (1,13), 2,669 (1,46), 2,673 (1,17), 2,739 (0,74), 2,753 (2,75), 3,015 (1,62), 3,032 (2,13), 3,056 (1,48), 3,074 (1,79), 3,164 (0,70), 3,181 (1,02), 3,190 (0,83), 3,198 (0,78), 3,207 (0,96), 3,225 (0,61), 3,250 (2,77), 3,265 (5,50), 3,280 (3,17), 3,377 (1,37), 3,594 (0,80), 3,613 (1,81), 3,631 (2,05), 3,649 (1,06), 3,738 (0,91), 3,754 (1,81), 3,771 (1,57), 3,791 (0,80), 3,916 (0,41), 3,932 (1,40), 3,948 (2,03), 3,963 (1,31), 5,337 (9,13), 7,016 (2,99), 7,036 (3,17), 7,577 (1,77), 7,581 (1,79), 7,597 (1,69), 7,601 (1,69), 7,689 (5,89), 8,370 (3,12), 8,694 (1,06), 8,709 (2,10), 8,724 (1,04). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$	Intermediario 76 GP H Condiciones B 8 mg, 5% de rendimiento, 98% de pureza Mezcla de 2 isómeros

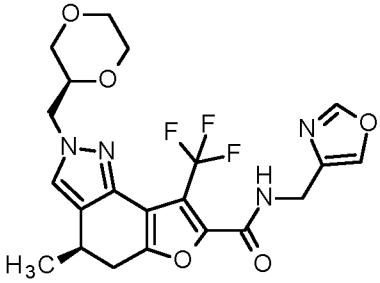
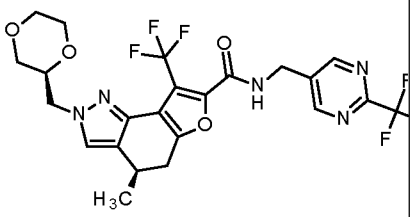
252	 (4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,262 (7,51), 1,279 (7,71), 2,401 (2,07), 2,430 (16,00), 2,539 (1,95), 2,569 (1,49), 2,596 (1,56), 2,611 (1,50), 2,637 (1,51), 3,001 (1,33), 3,019 (1,66), 3,043 (1,11), 3,060 (1,40), 3,157 (0,91), 3,183 (1,14), 3,193 (1,71), 3,217 (2,75), 3,231 (1,84), 3,245 (3,10), 3,255 (1,74), 3,276 (1,14), 3,426 (0,83), 3,447 (1,56), 3,454 (1,64), 3,474 (1,28), 3,480 (1,27), 3,526 (1,11), 3,554 (1,58), 3,582 (0,98), 3,616 (2,30), 3,640 (2,37), 3,693 (1,78), 3,721 (3,23), 3,749 (1,40), 5,284 (7,36), 5,335 (0,42), 7,155 (0,29), 7,176 (0,39), 7,218 (2,42), 7,238 (2,75), 7,270 (0,25), 7,276 (0,25), 7,290 (0,17), 7,296 (0,18), 7,516 (0,86), 7,557 (1,76), 7,562 (1,79), 7,576 (1,61), 7,582 (1,61), 7,697 (4,88), 8,108 (0,35), 8,112 (0,34), 8,400 (2,75), 8,405 (2,75), 8,730 (0,92), 8,745 (1,85), 8,759 (0,93), 8,890 (0,19). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$	Intermediario 77 GP H Condiciones A 26 mg, 34% de rendimiento, 90% de pureza Mezcla de 2 isómeros
253	 (4±)–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,263 (7,06), 1,279 (7,15), 1,536 (0,55), 1,539 (0,53), 1,548 (0,47), 1,551 (0,52), 1,555 (0,79), 1,563 (0,74), 1,572 (0,64), 1,580 (0,51), 1,585 (0,72), 1,601 (0,45), 1,785 (0,66), 1,791 (0,86), 1,806 (1,54), 1,824 (1,53), 1,842 (0,99), 1,858 (0,82), 1,863 (0,48), 1,867 (0,58), 1,875 (0,64), 1,879 (0,57), 1,887 (0,75), 1,897 (0,48), 1,901 (0,57), 1,903 (0,57), 1,908 (0,53), 1,918 (0,42), 2,431 (16,00), 2,518 (2,83), 2,523 (1,88), 2,540 (0,77), 2,565 (1,15), 2,591 (1,26), 2,606 (1,32), 2,633 (1,44), 2,674 (0,47), 2,999 (1,34), 3,016 (1,75), 3,039 (1,20), 3,058 (1,49), 3,141 (0,50), 3,157 (0,72), 3,166 (0,55), 3,175 (0,51), 3,183 (0,67), 3,249 (2,12), 3,264 (4,32), 3,280 (2,35), 3,594 (0,53), 3,610 (1,11), 3,613 (1,25), 3,630 (1,48), 3,648 (0,85), 3,737 (0,67), 3,753 (1,34), 3,770 (1,16), 3,772 (1,10), 3,790 (0,67), 3,931 (1,05), 3,947 (1,56), 3,963 (1,01), 5,284 (6,79), 7,218 (2,33), 7,238 (2,60), 7,556 (1,73), 7,561 (1,73), 7,576 (1,49), 7,582 (1,54), 7,694 (4,67), 7,696 (4,66), 8,400 (2,42), 8,405 (2,42), 8,692 (0,79), 8,708 (1,63), 8,722 (0,77). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$	Intermediario 77 GP H Condiciones A 12 mg, 18% de rendimiento, 98% de pureza Mezcla de 2 isómeros

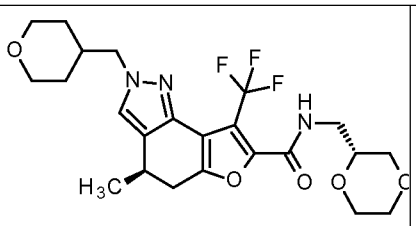
254	 (4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,269 (7,91), 1,276 (8,23), 1,286 (8,65), 1,293 (7,98), 2,518 (16,00), 2,523 (11,32), 2,576 (1,69), 2,580 (1,60), 2,602 (1,57), 2,607 (1,54), 2,618 (1,67), 2,622 (1,55), 2,644 (1,69), 2,649 (1,60), 3,006 (1,49), 3,013 (1,48), 3,024 (1,96), 3,031 (1,94), 3,047 (1,35), 3,054 (1,42), 3,065 (1,63), 3,072 (1,65), 3,149 (1,07), 3,166 (1,57), 3,175 (1,23), 3,198 (2,91), 3,222 (4,30), 3,225 (4,27), 3,239 (3,10), 3,250 (5,34), 3,260 (2,57), 3,267 (4,05), 3,271 (3,91), 3,275 (3,49), 3,281 (1,65), 3,295 (2,81), 3,299 (3,01), 3,405 (0,82), 3,425 (2,37), 3,431 (2,01), 3,451 (4,16), 3,457 (3,39), 3,478 (3,40), 3,485 (2,30), 3,497 (1,17), 3,502 (1,26), 3,516 (1,03), 3,525 (3,36), 3,531 (3,33), 3,545 (1,54), 3,553 (3,63), 3,559 (3,26), 3,580 (1,47), 3,586 (1,84), 3,614 (5,13), 3,628 (2,41), 3,645 (5,24), 3,667 (0,88), 3,698 (3,04), 3,704 (2,56), 3,726 (7,35), 3,747 (4,43), 3,754 (4,24), 3,774 (1,45), 3,793 (0,50), 3,833 (1,30), 4,050 (0,42), 4,085 (2,45), 4,094 (4,94), 4,101 (4,25), 4,110 (3,87), 4,130 (0,51), 7,567 (9,09), 8,733 (1,66), 8,748 (3,45), 8,763 (1,65). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$	Intermediario 78 GP H Condiciones B 143 mg, 49% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros
254–1	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 254	R_t = 3,25 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]:1,28 (d, 3H) 2,58 – 2,65 (m, 1 H) 3,00 – 3,07 (m, 1 H) 3,15 – 3,30 (m, 5 H) 3,39 – 3,50 (m, 2 H) 3,51 – 3,59 (m, 2 H) 3,61 – 3,67 (m, 3 H) 3,70 – 3,77 (m, 4 H) 3,83 – 3,88 (m, 1 H) 4,06 – 4,13 (m, 2 H) 7,57 (m, 1 H) 8,75 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = –41,4 °(c=1, DMSO)	procedimiento analít.: Instrumento: Thermo Fisher UltiMate 3000; Columna: YMC Celulosa SC 3µ, 100x4,6; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina; eluyente B: etanol; isocrático: 70%A+30%B; flujo: 1,4 ml/min; temperatura: 25°C; UV: 254 nm
254–2	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 254	R_t = 3,86 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,28 (d, 3 H) 2,58 – 2,64 (m, 1 H) 3,01 – 3,07 (m, 1 H) 3,13 – 3,31 (m, 5 H) 3,41 – 3,49 (m, 2 H) 3,49 – 3,59 (m, 2 H) 3,61 – 3,67 (m, 3 H) 3,70 – 3,77 (m, 4 H) 3,79 – 3,86 (m, 1 H) 4,05 – 4,14 (m, 2 H) 7,57 (m, 1 H) 8,75 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +16,6 ° (c=1, DMSO)	

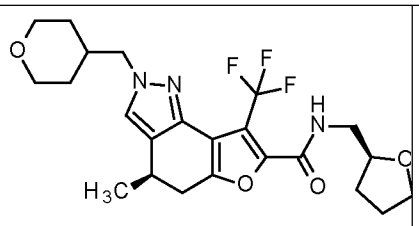
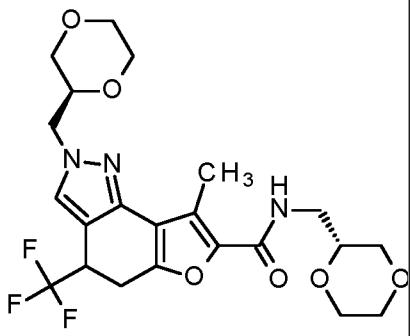
255	 (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 – 1,30 (m, 3 H) 1,52 – 1,61 (m, 1 H) 1,75 – 1,96 (m, 3 H) 2,57 – 2,65 (m, 1 H) 2,99 – 3,08 (m, 1 H) 3,13 – 3,22 (m, 1 H) 3,24 – 3,30 (m, 3 H) 3,39 – 3,57 (m, 2 H) 3,60 – 3,67 (m, 2 H) 3,70 – 3,80 (m, 3 H) 3,80 – 3,89 (m, 1 H) 3,92 – 3,99 (m, 1 H) 4,08 – 4,11 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 8,70 – 8,73 (m, 1 H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	Intermediario 78 GP H Condiciones B 67 mg, 24% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros
255–1	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 255	R_t = 3,83 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,28 (d, 3H) 1,52 – 1,58 (m, 1 H) 1,75 – 1,96 (m, 3 H) 2,58 – 2,65 (m, 1 H) 3,01 – 3,06 (m, 1 H) 3,13 – 3,22 (m, 1 H) 3,24 – 3,30 (m, 3 H) 3,39 – 3,57 (m, 2 H) 3,60 – 3,64 (m, 2 H) 3,70 – 3,80 (m, 3 H) 3,80 – 3,89 (m, 1 H) 3,92 – 3,99 (m, 1 H) 4,08 – 4,11 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 8,71 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = –4,6 ° (c=1, DMSO)	procedimiento analít.: Instrumento: Thermo Fisher UltiMate 3000; Columna: YMC Celulosa SB 3µ, 100x4,6; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen ácido trifluoroacético; eluyente B: 2–propanol; isocrático: 80% A + 20% B; flujo: 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; UV: 254 nm
255–2	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 255	R_t = 4,31 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,27 (d, 3H) 1,52 – 1,57 (m, 1 H) 1,75 – 1,94 (m, 3 H) 2,58 – 2,65 (m, 1 H) 3,01 – 3,06 (m, 1 H) 3,13 – 3,22 (m, 1 H) 3,25 – 3,30 (m, 3 H) 3,39 – 3,57 (m, 2 H) 3,60 – 3,64 (m, 2 H) 3,70 – 3,80 (m, 3 H) 3,80 – 3,89 (m, 1 H) 3,92 – 3,99 (m, 1 H) 4,09 – 4,12 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 8,71 (t, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +8,3 ° (c=1, DMSO)	

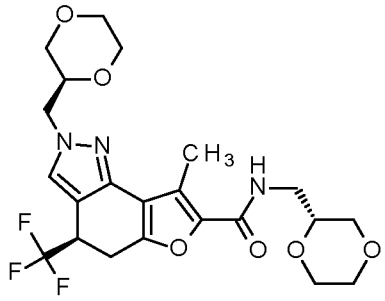
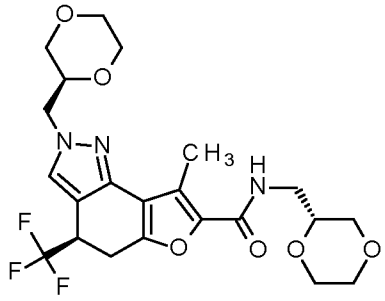
256	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,280 (14,96), 1,296 (15,48), 2,318 (0,73), 2,322 (1,66), 2,326 (2,39), 2,331 (1,64), 2,518 (16,00), 2,522 (11,14), 2,596 (2,54), 2,605 (0,84), 2,623 (2,82), 2,638 (2,85), 2,664 (4,84), 2,668 (2,96), 2,673 (1,93), 3,013 (2,82), 3,031 (3,91), 3,055 (2,73), 3,073 (3,15), 3,160 (1,11), 3,177 (1,59), 3,185 (1,26), 3,193 (1,20), 3,202 (1,51), 3,219 (0,87), 3,244 (2,90), 3,269 (3,55), 3,273 (3,48), 3,297 (3,40), 3,400 (1,07), 3,406 (1,33), 3,427 (2,49), 3,433 (2,70), 3,454 (2,28), 3,461 (2,08), 3,516 (1,67), 3,523 (2,03), 3,545 (2,58), 3,552 (2,69), 3,572 (1,18), 3,578 (1,77), 3,611 (2,64), 3,639 (2,14), 3,721 (2,83), 3,728 (2,93), 3,735 (3,11), 3,747 (2,41), 3,757 (2,60), 3,764 (2,64), 3,822 (0,72), 3,828 (0,78), 3,835 (1,43), 3,842 (1,57), 3,851 (1,41), 3,860 (1,78), 3,866 (1,32), 3,875 (0,93), 3,882 (0,80), 4,062 (0,64), 4,098 (5,29), 4,104 (5,47), 4,114 (5,80), 4,117 (5,60), 4,139 (0,66), 4,536 (6,60), 4,552 (7,05), 7,170 (13,26), 7,172 (12,05), 7,574 (9,95), 7,576 (9,80), 8,069 (14,15), 8,071 (13,13), 9,345 (1,72), 9,359 (3,82), 9,373 (1,72). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 467 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP H Condiciones D 36 mg, 28% de rendimiento, 95% de pureza
257	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,271 (4,49), 1,288 (4,66), 2,518 (5,76), 2,522 (4,02), 2,565 (0,94), 2,592 (1,01), 2,607 (0,93), 2,634 (0,94), 2,987 (0,83), 3,006 (1,17), 3,029 (0,81), 3,047 (0,92), 3,160 (0,49), 3,186 (0,44), 3,241 (0,87), 3,266 (1,08), 3,270 (1,03), 3,294 (1,06), 3,404 (0,42), 3,425 (0,76), 3,431 (0,84), 3,452 (0,70), 3,459 (0,62), 3,514 (0,51), 3,521 (0,61), 3,544 (0,78), 3,550 (0,81), 3,577 (0,52), 3,609 (0,81), 3,638 (0,64), 3,723 (1,04), 3,732 (0,96), 3,753 (0,92), 3,760 (0,83), 3,782 (16,00), 3,796 (0,66), 3,832 (0,44), 3,838 (0,50), 3,847 (0,44), 3,855 (0,55), 3,862 (0,42), 4,092 (1,65), 4,098 (1,66), 4,108 (1,84), 4,344 (2,26), 4,360 (2,40), 6,118 (2,80), 6,124 (2,75), 7,562 (2,99), 7,564 (3,00), 7,585 (2,37), 7,590 (2,33), 9,062 (0,57), 9,078 (1,25), 9,092 (0,58). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP H Condiciones A 30 mg, 23% de rendimiento, 95% de pureza

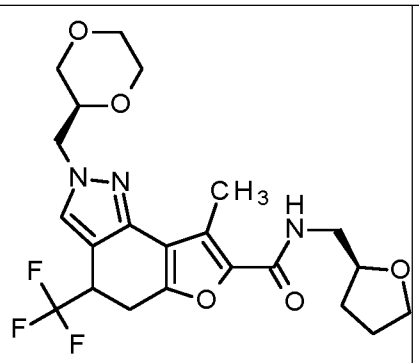
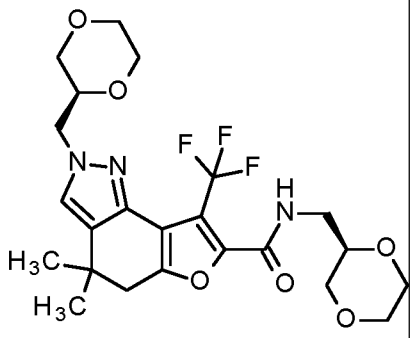
258	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(5–metilpirazin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,21 – 1,32 (m, 3 H) 2,55 – 2,64 (m, 1 H) 2,96 – 3,09 (m, 1 H) 3,10 – 3,23 (m, 1 H) 3,24 – 3,31 (m, 1 H) 3,39 – 3,49 (m, 1 H) 3,49 – 3,66 (m, 2 H) 3,69 – 3,78 (m, 2 H) 3,80 – 3,94 (m, 1 H) 4,03 – 4,20 (m, 2 H) 4,47 – 4,65 (m, 2 H) 7,41 – 7,68 (m, 1 H) 8,41 – 8,54 (m, 2 H) 9,22 – 9,38 (m, 1 H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIneg): m/z = 490 $[M–H]^-$	Intermediario 79 GP H Condiciones A 68,3 mg, 53% de rendimiento, 98% de pureza
259	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–tiazol–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 – 1,37 (m, 3 H) 2,56 – 2,67 (m, 1 H), 2,96 – 3,09 (m, 1 H) 3,13 – 3,22 (m, 1 H) 3,23 – 3,30 (m, 1 H) 3,37 – 3,47 (m, 1 H), 3,49 – 3,67 (m, 2 H) 3,69 – 3,78 (m, 2 H) 3,80 – 3,92 (m, 1 H) 4,05 – 4,22 (m, 2 H), 4,65 – 4,88 (m, 2 H) 7,53 – 7,63 (m, 1 H) 7,64 – 7,70 (m, 1 H) 7,71 – 7,80 (m, 1 H), 9,45 – 9,66 (m, 1 H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP H Condiciones A 73,6 mg, 58% de rendimiento, 98% de pureza
260	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(pirazin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (d, 3H), 2,63 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,14–3,23 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,40–3,47 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,74 (dt, 2H), 3,82–3,90 (m, 1H), 4,05–4,16 (m, 2H), 4,59 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,35 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 476 $[M–H]^-$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 37,5 mg, 59% de rendimiento, 98% de pureza

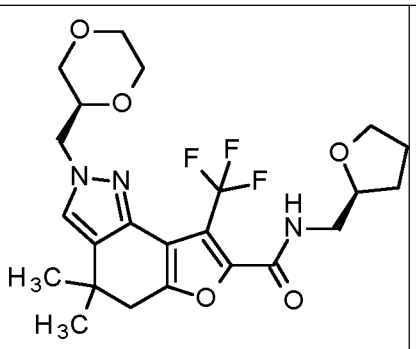
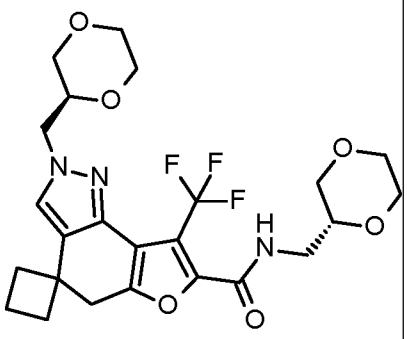
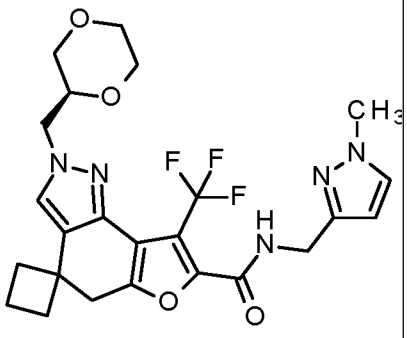
261	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–oxazol–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,28 (d, 3H), 2,61 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,14–3,21 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,39–3,46 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,71–3,77 (m, 2H), 3,81–3,89 (m, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 4,33 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,96–7,98 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,13 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M–H]^-$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 34,2 mg, 55% de rendimiento, 97% de pureza
262	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–N–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 – 1,33 (m, 3 H) 2,53 – 2,64 (m, 1 H) 2,98 – 3,09 (m, 1 H) 3,12 – 3,20 (m, 1 H) 3,20 – 3,29 (m, 1 H) 3,38 – 3,49 (m, 1 H) 3,50 – 3,67 (m, 2 H) 3,69 – 3,78 (m, 2 H) 3,81 – 3,91 (m, 1 H) 4,05 – 4,17 (m, 2 H) 4,47 – 4,70 (m, 2 H) 7,53 – 7,68 (m, 1 H) 8,91 – 9,13 (m, 2 H) 9,29 – 9,47 (m, 1 H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 544 $[M–H]^-$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 36,2 mg, 41% de rendimiento, 95% de pureza

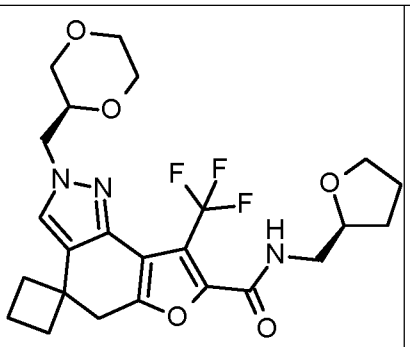
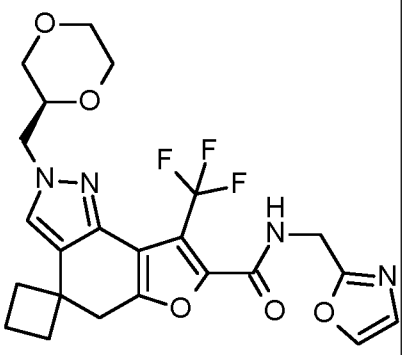
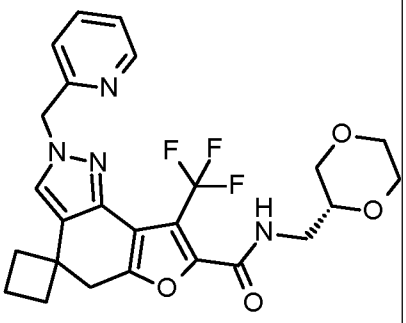
263	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,184 (0,69), 1,194 (0,60), 1,214 (2,12), 1,244 (2,52), 1,255 (1,81), 1,270 (15,98), 1,286 (16,00), 1,408 (3,17), 1,438 (2,37), 1,969 (0,83), 1,979 (0,91), 1,988 (1,10), 1,998 (1,34), 2,007 (1,00), 2,016 (0,88), 2,026 (0,72), 2,038 (0,47), 2,327 (3,36), 2,332 (2,42), 2,336 (1,11), 2,518 (15,13), 2,523 (10,05), 2,566 (2,56), 2,592 (2,76), 2,608 (2,85), 2,634 (3,15), 2,669 (3,42), 2,673 (2,43), 2,678 (1,07), 3,002 (2,86), 3,019 (3,77), 3,043 (2,57), 3,061 (3,22), 3,143 (1,13), 3,159 (1,68), 3,169 (1,32), 3,178 (1,27), 3,186 (1,98), 3,195 (3,80), 3,202 (2,63), 3,219 (6,35), 3,223 (5,95), 3,237 (6,86), 3,243 (7,33), 3,247 (7,98), 3,257 (4,64), 3,273 (4,83), 3,292 (1,64), 3,308 (2,13), 3,423 (1,07), 3,429 (1,29), 3,449 (2,77), 3,456 (3,03), 3,476 (2,43), 3,483 (2,32), 3,524 (2,09), 3,530 (2,38), 3,552 (2,91), 3,559 (2,98), 3,578 (1,30), 3,585 (2,01), 3,596 (0,47), 3,620 (3,78), 3,627 (2,37), 3,644 (3,89), 3,660 (0,76), 3,666 (0,86), 3,696 (3,51), 3,702 (2,76), 3,725 (5,56), 3,752 (2,45), 3,802 (3,05), 3,808 (3,06), 3,831 (2,81), 3,837 (2,68), 3,948 (7,59), 3,966 (7,45), 4,079 (0,44), 5,758 (0,73), 7,581 (9,73), 7,629 (0,67), 8,718 (1,80), 8,733 (3,75), 8,747 (1,76). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 484 $[M+H]^+$	Intermediario 80 GP H Condiciones C 49,5 mg, 17% de rendimiento, 95% de pureza

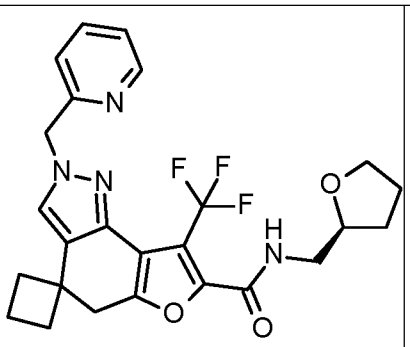
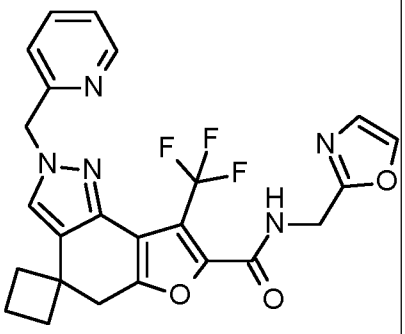
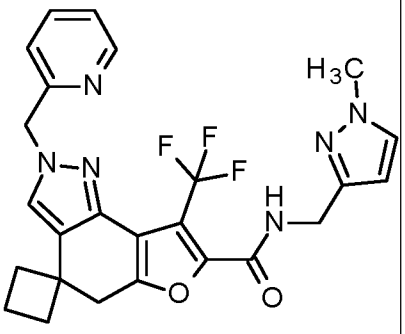
264	 (4 o 4S)–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,214 (1,09), 1,244 (1,30), 1,269 (8,23), 1,286 (8,24), 1,406 (1,65), 1,437 (1,24), 1,518 (0,48), 1,538 (0,67), 1,558 (0,91), 1,566 (0,85), 1,574 (0,71), 1,587 (0,82), 1,604 (0,52), 1,772 (0,43), 1,793 (0,97), 1,809 (1,83), 1,827 (1,78), 1,844 (1,12), 1,860 (0,97), 1,870 (0,66), 1,877 (0,72), 1,889 (0,84), 1,899 (0,57), 1,903 (0,65), 1,910 (0,60), 1,921 (0,47), 1,969 (0,43), 1,987 (0,68), 1,997 (0,68), 2,332 (2,64), 2,336 (1,17), 2,518 (16,00), 2,523 (10,69), 2,562 (1,44), 2,588 (1,44), 2,603 (1,51), 2,629 (1,58), 2,673 (2,66), 2,678 (1,18), 2,999 (1,45), 3,017 (1,97), 3,040 (1,34), 3,058 (1,60), 3,142 (0,58), 3,159 (0,84), 3,168 (0,64), 3,177 (0,62), 3,185 (0,80), 3,216 (1,39), 3,245 (2,65), 3,251 (2,69), 3,267 (5,76), 3,282 (3,14), 3,373 (0,65), 3,596 (0,72), 3,615 (1,45), 3,633 (1,69), 3,651 (0,96), 3,740 (0,87), 3,757 (1,56), 3,773 (1,45), 3,776 (1,37), 3,794 (1,40), 3,802 (1,59), 3,808 (1,57), 3,830 (1,44), 3,837 (1,39), 3,918 (0,43), 3,934 (1,36), 3,948 (5,24), 3,965 (5,15), 7,579 (5,00), 8,682 (0,90), 8,697 (1,87), 8,711 (0,88). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M+H]^+$	Intermediario 80 GP H Condiciones C 57 mg, 21% de rendimiento, 95% de pureza
265	 (4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,233 (0,43), 2,481 (16,00), 2,520 (5,15), 2,525 (3,51), 2,545 (0,83), 2,756 (0,78), 3,019 (0,66), 3,032 (0,68), 3,063 (0,91), 3,076 (0,89), 3,189 (1,19), 3,218 (1,27), 3,239 (1,77), 3,254 (0,89), 3,273 (1,63), 3,289 (0,92), 3,451 (1,15), 3,479 (1,01), 3,503 (0,43), 3,515 (0,65), 3,520 (0,69), 3,532 (0,74), 3,549 (0,98), 3,560 (0,60), 3,576 (0,56), 3,615 (1,53), 3,638 (1,33), 3,692 (1,03), 3,699 (0,90), 3,721 (2,83), 3,750 (1,92), 3,779 (0,44), 3,832 (0,12), 3,839 (0,12), 3,847 (0,29), 3,854 (0,33), 3,862 (0,23), 3,871 (0,41), 3,878 (0,36), 3,886 (0,34), 3,892 (0,35), 3,902 (0,22), 3,909 (0,29), 3,916 (0,21), 3,926 (0,14), 3,931 (0,12), 4,151 (1,64), 4,165 (1,96), 4,212 (0,14), 4,238 (0,28), 4,250 (0,28), 4,251 (0,29), 4,262 (0,40), 4,274 (0,37), 4,284 (0,29), 4,298 (0,22), 7,714 (1,59), 7,728 (1,53), 8,104 (0,61), 8,118 (1,28), 8,133 (0,58). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$	Intermediario 81 GP H Condiciones B 47 mg, 25% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros

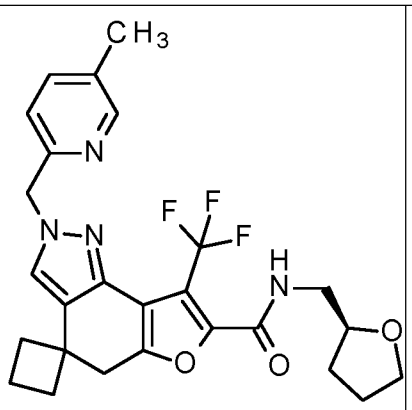
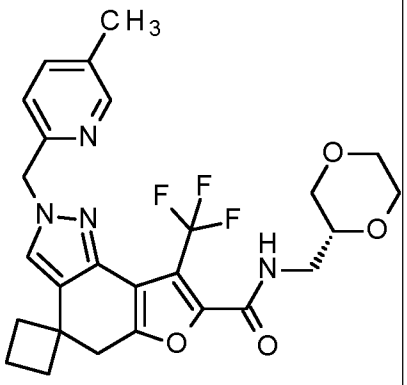
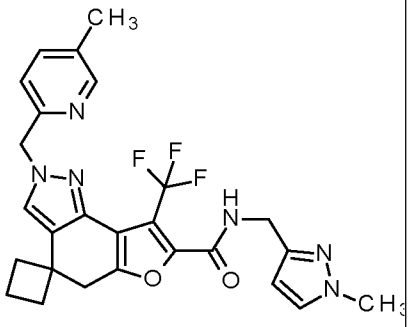
265–1	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 1 del Ej. 265	R_t = 3,74 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,48 – 2,88 (s, 3 H) 3,04 (dd, 1H) 3,15 – 3,30 (m, 5 H) 3,41 – 3,48 (m, 2 H) 3,51 – 3,57 (m, 2 H) 3,58 – 3,66 (m, 3 H) 3,64 – 3,75 (m, 4 H) 3,87 – 3,92 (m, 1 H) 4,12 – 4,20 (m, 2 H) 4,22 – 4,30 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,12 (t, 1H).	procedimiento analít.: Instrumento: Waters Alliance 2695; Columna: YMC Celulosa SB 3µ, 100x4,6; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen dietilamina; eluyente B: etanol; isocrático: 80%A+20%B; flujo: 1,4 ml/min; temperatura: 25°C; UV: 254 nm
265–2	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida Diastereómero 2 del Ej. 265	R_t = 4,35 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,48 – 2,88 (s, 3 H) 3,04 (dd, 1H) 3,15 – 3,30 (m, 5 H) 3,41 – 3,48 (m, 2 H) 3,51 – 3,57 (m, 2 H) 3,58 – 3,66 (m, 3 H) 3,69 – 3,78 (m, 4 H) 3,83 – 3,89 (m, 1 H) 4,15 – 4,16 (m, 2 H) 4,21 – 4,30 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,12 (t, 1H).	

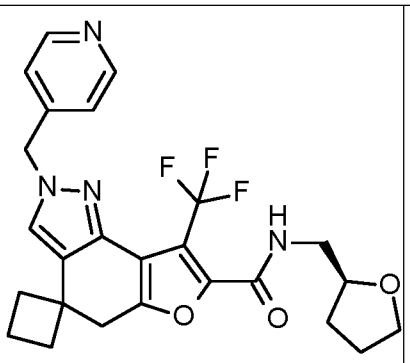
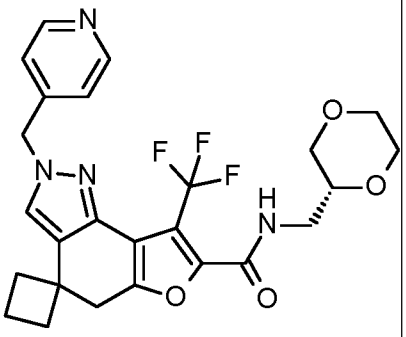
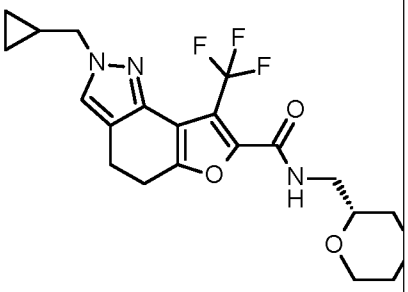
266	 (4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,225 (0,46), 1,234 (0,48), 1,550 (0,44), 1,568 (0,55), 1,577 (0,43), 1,584 (0,48), 1,597 (0,46), 1,786 (0,75), 1,801 (1,23), 1,820 (1,32), 1,838 (0,99), 1,853 (0,72), 1,861 (0,57), 1,871 (0,70), 1,882 (0,50), 1,910 (0,50), 2,044 (0,43), 2,320 (0,77), 2,342 (2,28), 2,481 (16,00), 2,520 (7,44), 2,525 (4,84), 2,662 (0,76), 3,020 (0,81), 3,032 (0,80), 3,064 (1,04), 3,077 (0,93), 3,224 (1,26), 3,239 (2,56), 3,255 (1,45), 3,274 (1,50), 3,279 (1,18), 3,288 (1,06), 3,298 (1,35), 3,302 (1,73), 3,311 (2,10), 3,434 (0,58), 3,440 (0,57), 3,451 (0,68), 3,457 (0,71), 3,468 (0,46), 3,478 (0,67), 3,483 (0,61), 3,499 (0,58), 3,532 (0,81), 3,559 (0,65), 3,587 (0,61), 3,607 (1,07), 3,625 (2,11), 3,642 (1,00), 3,652 (0,88), 3,726 (1,68), 3,736 (0,98), 3,752 (2,68), 3,772 (1,40), 3,790 (0,58), 3,848 (0,41), 3,854 (0,44), 3,871 (0,56), 3,878 (0,49), 3,894 (0,49), 3,909 (0,46), 3,916 (0,53), 3,933 (1,01), 3,949 (1,32), 3,964 (0,82), 4,149 (2,14), 4,164 (2,41), 4,171 (1,09), 4,260 (0,56), 4,272 (0,64), 7,713 (2,12), 7,727 (1,33), 8,031 (0,63), 8,047 (1,31), 8,061 (0,63). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$	Intermediario 81 GP H Condiciones B 4,5 mg, 2% de rendimiento, 95% de pureza Mezcla de 2 isómeros
267	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,154 (0,55), 1,172 (1,14), 1,181 (0,66), 1,190 (0,62), 1,249 (16,00), 1,261 (15,70), 1,988 (1,97), 2,518 (13,13), 2,523 (9,04), 2,812 (10,66), 3,189 (0,48), 3,200 (2,16), 3,224 (3,77), 3,228 (2,77), 3,238 (3,28), 3,252 (4,11), 3,264 (3,86), 3,269 (2,73), 3,278 (1,93), 3,294 (2,73), 3,412 (0,79), 3,419 (1,04), 3,426 (0,91), 3,433 (1,13), 3,440 (1,79), 3,446 (2,06), 3,453 (2,02), 3,460 (2,11), 3,468 (1,70), 3,474 (1,58), 3,480 (1,78), 3,487 (1,65), 3,514 (1,30), 3,519 (1,52), 3,526 (1,56), 3,532 (1,71), 3,542 (1,82), 3,549 (1,99), 3,554 (2,29), 3,561 (2,26), 3,569 (1,01), 3,575 (1,20), 3,580 (0,99), 3,587 (1,48), 3,618 (4,23), 3,633 (1,72), 3,647 (3,68), 3,671 (0,65), 3,704 (2,14), 3,710 (1,97), 3,728 (5,11), 3,756 (3,75), 3,818 (0,52), 3,833 (1,02), 3,839 (1,14), 3,849 (0,94), 3,856 (1,24), 3,863 (0,91), 3,872 (0,61), 4,018 (0,45), 4,035 (0,41), 4,083 (4,19), 4,097 (4,84), 7,491 (0,59), 7,593 (10,60), 8,741 (1,18), 8,756 (2,43), 8,771 (1,18). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIneg): m/z = 498 $[M–H]^-$	Intermediario 82 GP H Condiciones C 61 mg, 32% de rendimiento, 95% de pureza

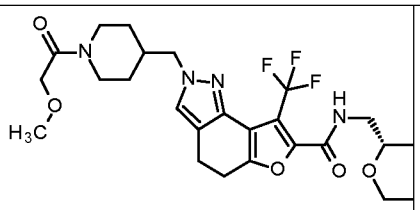
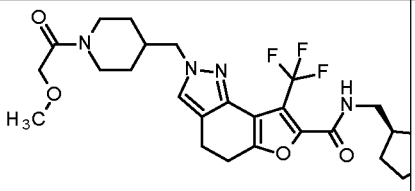
268	 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,249 (5,15), 1,259 (5,05), 1,542 (0,26), 1,561 (0,35), 1,570 (0,33), 1,578 (0,26), 1,591 (0,31), 1,607 (0,19), 1,796 (0,39), 1,812 (0,68), 1,829 (0,71), 1,848 (0,42), 1,865 (0,29), 1,884 (0,32), 1,896 (0,34), 1,912 (0,26), 1,927 (0,19), 2,074 (16,00), 2,327 (0,99), 2,332 (0,72), 2,518 (4,68), 2,523 (3,12), 2,669 (1,03), 2,673 (0,74), 2,808 (3,68), 3,240 (0,61), 3,253 (1,06), 3,268 (2,62), 3,283 (1,15), 3,294 (0,85), 3,419 (0,25), 3,440 (0,53), 3,446 (0,57), 3,468 (0,48), 3,474 (0,44), 3,514 (0,38), 3,520 (0,44), 3,542 (0,55), 3,549 (0,54), 3,575 (0,34), 3,597 (0,27), 3,618 (1,12), 3,634 (0,71), 3,652 (0,62), 3,727 (0,99), 3,733 (0,68), 3,757 (1,32), 3,775 (0,57), 3,795 (0,35), 3,833 (0,32), 3,839 (0,35), 3,856 (0,39), 3,922 (0,16), 3,938 (0,49), 3,955 (0,79), 3,970 (0,52), 4,082 (1,41), 4,096 (1,58), 7,591 (3,44), 8,706 (0,37), 8,721 (0,76), 8,736 (0,37). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$	Intermediario 82 GP H Condiciones C 33 mg, 18% de rendimiento, 95% de pureza
269	 N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,89–2,18 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 3,17–3,31 (m, 4H), 3,40–3,50 (m, 2H), 3,51–3,60 (m, 2H), 3,60–3,67 (m, 3H), 3,69–3,77 (m, 4H), 3,82–3,90 (m, 1H), 4,07–4,16 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,75 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$	Intermediario 83 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G Condiciones A 14,9 mg (44% de rendimiento, 95% de pureza)
270	 2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,88–2,18 (m, 6H), 3,08 (s, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,40–3,49 (m, 1H), 3,50–3,59 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,75 (dd, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,83–3,89 (m, 1H), 4,06–4,14 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,08 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$	Intermediario 83 y CAS–RN:[612511–81–6] GP G Condiciones A 12,1 mg (36% de rendimiento, 95% de pureza)

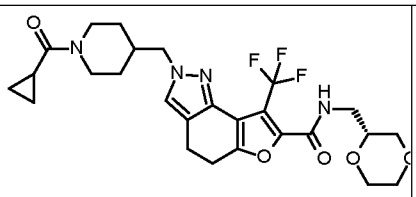
271	 2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,62 (m, 1H), 1,75–2,00 (m, 4H), 2,01–2,15 (m, 5H), 3,09 (s, 2H), 3,24–3,31 (m, 3H), 3,40–3,49 (m, 1H), 3,51–3,61 (m, 1H), 3,61–3,67 (m, 2H), 3,72–3,79 (m, 3H), 3,82–4,01 (m, 2H), 4,06–4,16 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$	Intermediario 83 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 6,9 mg (34% de rendimiento, 90% de pureza)
272	 2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,92–2,16 (m, 6H), 3,10 (s, 2H), 3,25–3,31 (m, 1H), 3,42–3,50 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,64 (br d, 1H), 3,72–3,79 (m, 2H), 3,82–3,91 (m, 1H), 4,06–4,18 (m, 2H), 4,55 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,37 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$	Intermediario 83 y CAS–RN:[885331–17–9] GP G Condiciones A 4,20 mg (21% de rendimiento, 90% de pureza)
273	 N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,90–2,07 (m, 2H), 2,08–2,18 (m, 4H), 3,11 (s, 2H),3,19–3,28 (m, 3H), 3,41–3,49 (m, 1H), 3,52–3,59 (m, 1H), 3,60–3,67 (m, 2H), 3,70–3,76 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,53–8,56 (m, 1H), 8,76 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$	Intermediario 84 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G Condiciones A 14,2 mg (43% de rendimiento, 95% de pureza)

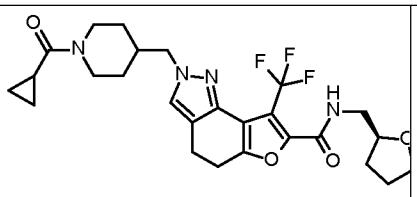
274	 2'–(Piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,64 (m, 1H), 1,74–2,01 (m, 4H), 2,02–2,17 (m, 5H), 3,11 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,59–3,66 (m, 1H), 3,74–3,81 (m, 1H), 3,95 (quin, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,51–8,58 (m, 1H), 8,72 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	Intermediario 84 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 20,3 mg (65% de rendimiento, 96% de pureza)
275	 N–(1,3–Oxazol–2–ilmetil)–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,90–2,19 (m, 6H), 3,12 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,53–8,57 (m, 1H), 9,37 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$	Intermediario 84 y CAS–RN:[885331–17–9] GP G Condiciones A 4,1 mg (5% de rendimiento, 90% de pureza)
276	 N–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,89–2,18 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,35(d, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,50–8,58 (m, 1H), 9,08 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$	Intermediario 84 y CAS–RN:[612511–81–6] GP G Condiciones A 8,6 mg (10% de rendimiento, 90% de pureza)

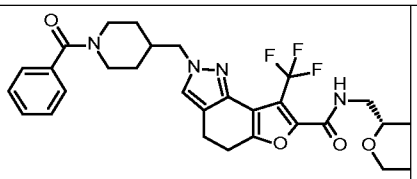
277	 2'–[(5–Metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,52–1,62 (m, 1H), 1,72–1,96 (m, 3H), 1,97–2,17 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,56–3,68 (m, 1H), 3,77 (ddd, 1H), 3,95 (quin, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,56–7,62 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,36–8,41 (m, 1H), 8,71 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$	Intermediario 85 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 6,2 mg (16% de rendimiento, 95% de pureza)
278	 N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,95–2,17 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 3,18–3,29 (m, 3H), 3,42–3,49 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,60–3,67 (m, 2H), 3,69–3,78 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,56–7,63 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,36–8,41 (m, 1H), 8,75 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$	Intermediario 85 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G Condiciones A 8,6 mg (21% de rendimiento, 91% de pureza)
279	 N–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,91–2,17 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,35 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,56–7,62 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,36–8,41 (m, 1H), 9,07 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 509 $[M–H]^–$	Intermediario 85 y CAS–RN:[612511–81–6] GP G Condiciones A 3,0 mg (8% de rendimiento, 95% de pureza)

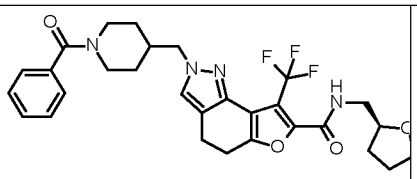
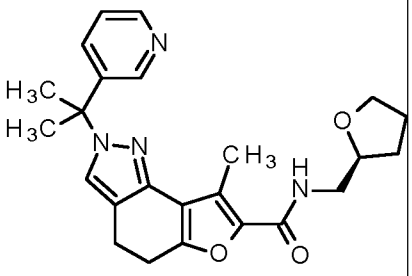
280	 2'–(Piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,62 (m, 1H), 1,78–2,07 (m, 4H), 2,08–2,16 (m, 5H), 3,11 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,58–3,67 (m, 1H), 3,73–3,82 (m, 1H), 3,91–3,99 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,13–7,18 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,51–8,56 (m, 2H), 8,73 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M–H]^+$	Intermediario 86 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 10,8 mg (48% de rendimiento, 82% de pureza)
281	 N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–4–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,92–2,19 (m, 6H), 3,12 (s, 2H), 3,19–3,28 (m, 3H), 3,46 (td, 1H), 3,52–3,59 (m, 1H), 3,60–3,67 (m, 2H), 3,68–3,78 (m,2H), 5,43 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,76 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$	Intermediario 86 y CAS–RN:[1523541–84–5] GP G Condiciones A 6,9 mg (29% de rendimiento, 81% de pureza)
282	 2–(ciclopropilmetil)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,332 (0,48), 0,343 (2,00), 0,347 (1,74), 0,355 (1,92), 0,370 (0,72), 0,486 (0,69), 0,497 (1,62), 0,501 (1,69), 0,506 (0,90), 0,516 (1,72), 0,521 (1,57), 0,532 (0,54), 1,205 (0,72), 1,224 (0,60), 2,518 (16,00), 2,522 (11,04), 2,852 (0,64), 2,870 (2,20), 2,888 (1,88), 2,931 (2,08), 2,948 (2,51), 2,967 (0,68), 2,973 (0,62), 3,196 (0,93), 3,201 (0,69), 3,221 (1,90), 3,236 (1,37), 3,249 (2,50), 3,262 (1,39), 3,279 (1,62), 3,297 (1,08), 3,315 (2,81), 3,322 (4,01), 3,386 (3,58), 3,424 (1,11), 3,450 (1,14), 3,456 (1,30), 3,464 (0,45), 3,477 (0,98), 3,483 (0,93), 3,524 (0,70), 3,530 (0,85), 3,552 (1,12), 3,585 (0,70), 3,619 (1,22), 3,643 (1,21), 3,695 (1,01), 3,724 (1,72), 3,751 (0,81), 3,909 (3,44), 3,927 (3,42), 7,600 (3,49), 8,536 (1,12), 8,727 (0,57), 8,742 (1,14), 8,757 (0,53). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$	Intermediario 87 GP H Condiciones B 16 mg, 19% de rendimiento, 95% de pureza

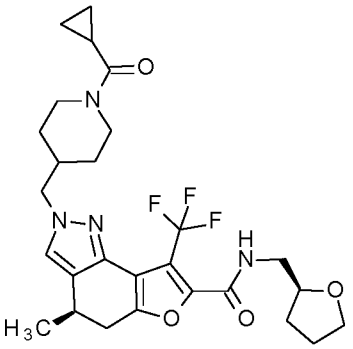
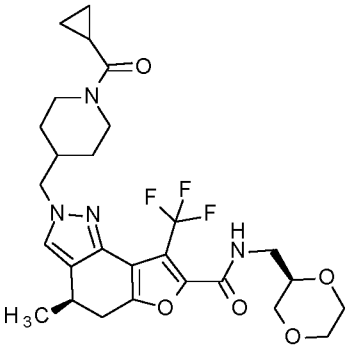
283	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,007 (0,19), 1,016 (0,20), 1,038 (0,21), 1,046 (0,21), 1,120 (0,20), 1,125 (0,21), 1,128 (0,20), 1,138 (0,12), 1,151 (0,22), 1,155 (0,21), 1,513 (0,63), 1,543 (0,49), 1,993 (0,19), 2,001 (0,23), 2,009 (0,26), 2,019 (0,21), 2,331 (1,04), 2,518 (6,47), 2,523 (4,60), 2,673 (1,05), 2,844 (0,37), 2,862 (1,42), 2,880 (1,31), 2,925 (1,30), 2,943 (1,88), 2,962 (0,44), 2,967 (0,41), 3,196 (0,77), 3,220 (1,33), 3,225 (1,16), 3,235 (0,96), 3,249 (1,83), 3,257 (16,00), 3,262 (1,18), 3,278 (0,63), 3,297 (0,55), 3,429 (0,33), 3,450 (0,63), 3,456 (0,67), 3,477 (0,55), 3,484 (0,52), 3,525 (0,49), 3,530 (0,55), 3,553 (0,66), 3,559 (0,64), 3,585 (0,47), 3,620 (0,84), 3,643 (0,84), 3,695 (0,78), 3,701 (0,72), 3,723 (1,39), 3,752 (0,71), 3,956 (1,52), 3,973 (1,64), 4,011 (1,17), 4,059 (1,14), 4,093 (0,29), 4,276 (0,28), 4,309 (0,26), 7,536 (2,44), 8,722 (0,43), 8,736 (0,90), 8,751 (0,41). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIneg): m/z = 539 $[M–H]^-$	Intermediario 88 GP H Condiciones C 24 mg, 11% de rendimiento, 95% de pureza
284	 2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,015 (0,20), 1,037 (0,21), 1,126 (0,20), 1,150 (0,20), 1,510 (0,58), 1,542 (0,75), 1,559 (0,53), 1,567 (0,41), 1,575 (0,32), 1,589 (0,36), 1,605 (0,22), 1,773 (0,22), 1,794 (0,43), 1,810 (0,78), 1,827 (0,75), 1,845 (0,49), 1,861 (0,41), 1,877 (0,33), 1,889 (0,39), 1,903 (0,29), 1,921 (0,21), 1,941 (0,13), 2,010 (0,26), 2,518 (2,76), 2,523 (2,06), 2,843 (0,32), 2,862 (1,39), 2,879 (1,32), 2,921 (1,37), 2,939 (1,88), 2,958 (0,43), 2,964 (0,40), 2,997 (0,17), 3,225 (0,17), 3,257 (16,00), 3,268 (2,28), 3,283 (1,24), 3,597 (0,27), 3,616 (0,61), 3,634 (0,75), 3,651 (0,44), 3,718 (0,30), 3,741 (0,56), 3,758 (0,80), 3,773 (0,67), 3,776 (0,58), 3,794 (0,40), 3,919 (0,19), 3,934 (0,56), 3,954 (1,70), 3,972 (1,71), 4,012 (1,14), 4,059 (1,11), 4,093 (0,28), 4,276 (0,26), 4,307 (0,25), 7,534 (2,42), 7,953 (0,13), 8,682 (0,41), 8,697 (0,88), 8,712 (0,41). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 523 $[M–H]^-$	Intermediario 88 GP H Condiciones C 22 mg, 10% de rendimiento, 95% de pureza

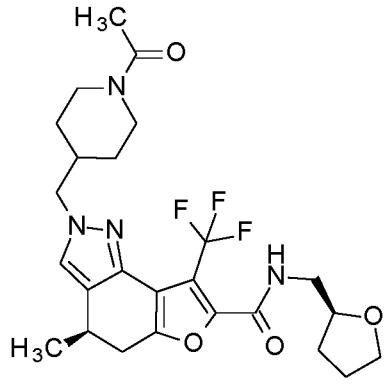
285	 2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,653 (4,01), 0,674 (6,50), 0,994 (0,63), 1,024 (0,69), 1,140 (0,66), 1,169 (0,67), 1,504 (1,15), 1,567 (0,97), 1,595 (0,77), 1,914 (0,63), 1,933 (1,23), 1,938 (0,95), 1,947 (2,14), 1,964 (1,10), 1,977 (0,61), 2,007 (0,63), 2,017 (0,75), 2,026 (0,85), 2,035 (1,02), 2,045 (0,82), 2,064 (0,59), 2,075 (0,50), 2,318 (1,12), 2,323 (2,59), 2,327 (3,73), 2,332 (2,62), 2,336 (1,11), 2,518 (16,00), 2,523 (11,74), 2,660 (1,16), 2,665 (2,70), 2,669 (3,80), 2,673 (2,68), 2,679 (1,26), 2,841 (1,28), 2,846 (1,28), 2,865 (5,49), 2,883 (4,41), 2,929 (4,76), 2,945 (6,65), 2,952 (2,39), 2,964 (1,64), 2,969 (1,63), 2,999 (0,52), 3,029 (0,92), 3,062 (0,51), 3,187 (0,63), 3,197 (2,96), 3,202 (1,47), 3,221 (5,03), 3,225 (3,69), 3,236 (3,53), 3,250 (6,01), 3,264 (3,31), 3,280 (2,18), 3,298 (1,41), 3,314 (2,02), 3,423 (0,97), 3,430 (1,20), 3,450 (2,48), 3,457 (2,67), 3,478 (2,24), 3,484 (2,07), 3,525 (1,85), 3,531 (2,04), 3,553 (2,55), 3,559 (2,60), 3,580 (1,08), 3,586 (1,82), 3,606 (0,95), 3,613 (2,71), 3,621 (3,21), 3,627 (1,99), 3,644 (3,28), 3,660 (0,71), 3,667 (0,81), 3,696 (2,82), 3,701 (2,29), 3,724 (4,69), 3,730 (3,95), 3,753 (1,99), 3,967 (5,95), 3,985 (5,90), 4,205 (0,81), 4,237 (0,84), 4,308 (0,91), 4,339 (0,83), 7,540 (9,78), 8,720 (1,62), 8,735 (3,54), 8,750 (1,66). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 535 $[M–H]^-$	Intermediario 89 GP H Condiciones C 41 mg, 18% de rendimiento, 95% de pureza

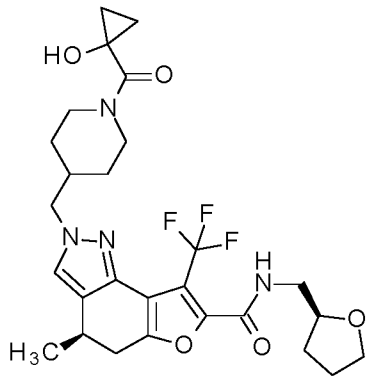
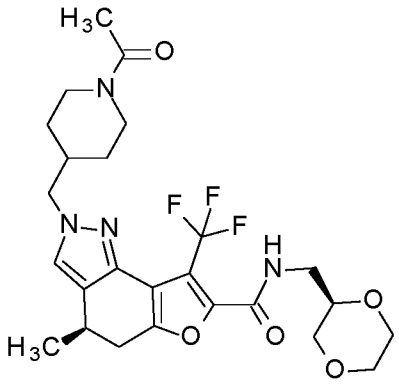
286	 2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,654 (6,93), 0,673 (11,20), 0,994 (1,11), 1,023 (1,22), 1,139 (1,17), 1,166 (1,20), 1,497 (1,94), 1,522 (1,96), 1,540 (2,64), 1,543 (2,59), 1,560 (4,07), 1,568 (3,92), 1,576 (3,27), 1,584 (2,69), 1,590 (3,40), 1,605 (2,35), 1,758 (0,54), 1,773 (1,27), 1,779 (0,92), 1,788 (2,17), 1,794 (2,75), 1,810 (4,87), 1,828 (4,72), 1,845 (3,09), 1,861 (2,67), 1,866 (1,48), 1,871 (1,79), 1,878 (2,13), 1,882 (1,84), 1,890 (2,41), 1,900 (1,62), 1,904 (1,93), 1,907 (1,91), 1,911 (1,98), 1,921 (1,81), 1,928 (2,97), 1,947 (3,72), 1,963 (1,94), 1,978 (1,11), 2,007 (1,13), 2,017 (1,30), 2,025 (1,52), 2,034 (1,78), 2,043 (1,42), 2,053 (1,19), 2,062 (0,99), 2,327 (4,06), 2,331 (2,87), 2,336 (1,28), 2,518 (15,60), 2,523 (10,84), 2,556 (1,16), 2,669 (4,17), 2,673 (2,88), 2,678 (1,38), 2,841 (2,14), 2,845 (2,22), 2,864 (9,11), 2,882 (7,77), 2,923 (8,53), 2,934 (4,87), 2,941 (11,65), 2,948 (3,94), 2,960 (2,82), 2,966 (2,76), 2,996 (3,71), 3,029 (1,65), 3,060 (0,92), 3,254 (7,30), 3,268 (14,11), 3,283 (7,80), 3,597 (1,79), 3,614 (3,59), 3,616 (3,90), 3,634 (4,74), 3,652 (2,78), 3,740 (2,31), 3,756 (4,17), 3,757 (4,27), 3,761 (2,86), 3,773 (4,22), 3,776 (3,61), 3,794 (2,43), 3,920 (1,16), 3,936 (3,53), 3,951 (6,28), 3,966 (13,96), 3,984 (10,67), 4,205 (1,42), 4,239 (1,49), 4,308 (1,59), 4,341 (1,44), 7,539 (16,00), 8,684 (2,67), 8,700 (5,70), 8,714 (2,69). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$	Intermediario 89 GP H Condiciones C 54 mg, 26% de rendimiento, 98% de pureza

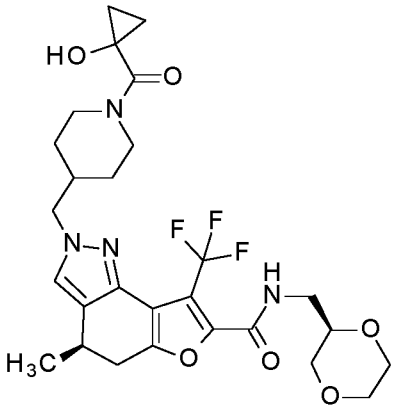
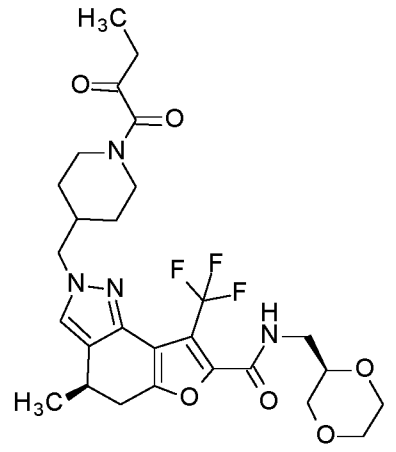
287	 2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,134 (0,47), 1,144 (0,58), 1,165 (1,40), 1,175 (1,46), 1,195 (1,58), 1,206 (1,49), 1,225 (0,77), 1,237 (0,67), 1,513 (0,50), 1,598 (0,50), 2,051 (0,63), 2,059 (0,77), 2,336 (1,09), 2,518 (16,00), 2,523 (11,35), 2,679 (1,17), 2,754 (0,48), 2,836 (1,00), 2,841 (1,02), 2,860 (3,92), 2,877 (3,37), 2,922 (3,76), 2,938 (4,78), 2,957 (1,43), 2,962 (1,40), 3,185 (0,49), 3,195 (2,22), 3,199 (1,14), 3,219 (3,95), 3,223 (2,84), 3,233 (2,76), 3,247 (4,65), 3,261 (2,51), 3,276 (1,65), 3,295 (1,15), 3,311 (1,46), 3,422 (0,70), 3,428 (0,92), 3,449 (1,90), 3,455 (2,07), 3,476 (1,75), 3,482 (1,63), 3,523 (1,76), 3,528 (2,03), 3,551 (2,33), 3,558 (2,36), 3,578 (1,06), 3,584 (1,56), 3,603 (0,78), 3,618 (2,61), 3,625 (1,62), 3,634 (1,24), 3,642 (2,50), 3,648 (1,97), 3,657 (0,55), 3,663 (0,59), 3,693 (2,18), 3,700 (1,80), 3,722 (3,64), 3,727 (3,08), 3,751 (1,54), 3,981 (3,22), 3,998 (3,22), 4,448 (0,43), 7,331 (3,04), 7,334 (2,02), 7,336 (1,89), 7,340 (4,21), 7,349 (5,12), 7,355 (5,14), 7,364 (0,81), 7,418 (2,00), 7,421 (1,67), 7,426 (6,20), 7,429 (5,86), 7,431 (3,82), 7,437 (8,23), 7,443 (8,52), 7,452 (0,81), 7,544 (7,58), 8,718 (1,30), 8,732 (2,78), 8,747 (1,27). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 571 $[M–H]^-$	Intermediario 90 GP H Condiciones C 31 mg, 15% de rendimiento, 95% de pureza

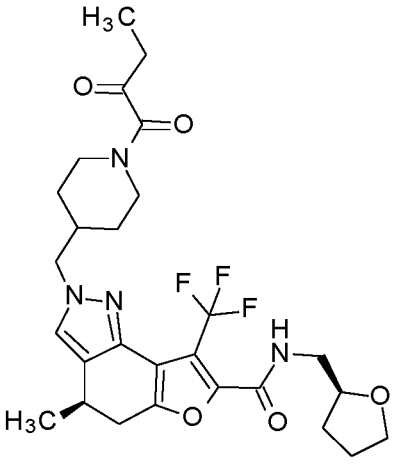
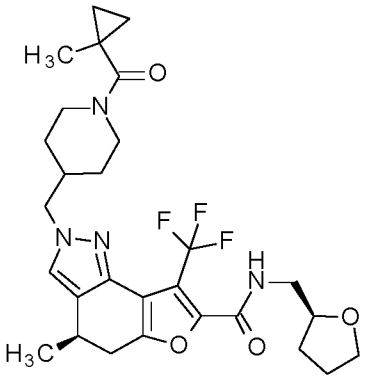
288	 2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,133 (0,74), 1,144 (0,99), 1,165 (2,26), 1,173 (2,35), 1,195 (2,55), 1,206 (2,36), 1,225 (1,26), 1,235 (1,08), 1,352 (0,49), 1,496 (1,52), 1,520 (0,83), 1,537 (1,67), 1,557 (2,28), 1,565 (2,19), 1,574 (2,01), 1,582 (1,80), 1,587 (2,35), 1,603 (1,79), 1,757 (0,45), 1,771 (0,94), 1,778 (0,76), 1,787 (1,70), 1,792 (2,07), 1,808 (3,75), 1,826 (3,57), 1,844 (2,43), 1,859 (1,97), 1,864 (1,12), 1,868 (1,38), 1,876 (1,56), 1,880 (1,41), 1,887 (1,82), 1,898 (1,18), 1,902 (1,44), 1,904 (1,39), 1,908 (1,27), 1,919 (1,06), 1,940 (0,60), 2,059 (1,23), 2,337 (1,53), 2,518 (16,00), 2,523 (10,91), 2,679 (1,75), 2,736 (0,80), 2,834 (1,57), 2,840 (1,63), 2,859 (6,27), 2,876 (5,56), 2,918 (6,18), 2,935 (7,72), 2,953 (2,27), 2,959 (2,18), 2,995 (1,22), 3,251 (5,52), 3,266 (10,61), 3,281 (5,95), 3,552 (0,66), 3,596 (1,52), 3,611 (2,85), 3,615 (3,06), 3,632 (3,59), 3,650 (2,09), 3,739 (1,85), 3,756 (3,28), 3,771 (3,04), 3,774 (2,71), 3,792 (1,86), 3,917 (0,92), 3,932 (2,63), 3,949 (4,47), 3,964 (3,17), 3,980 (5,92), 3,997 (5,22), 4,430 (0,68), 7,331 (4,93), 7,334 (3,26), 7,336 (3,07), 7,340 (6,82), 7,349 (8,23), 7,355 (8,10), 7,364 (1,27), 7,402 (0,61), 7,418 (3,28), 7,421 (2,80), 7,426 (9,96), 7,429 (9,36), 7,431 (6,15), 7,437 (13,06), 7,443 (13,62), 7,452 (1,11), 7,542 (12,00), 8,680 (2,07), 8,695 (4,42), 8,709 (1,97). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$	Intermediario 90 GP H Condiciones C 35 mg, 18% de rendimiento, 98% de pureza
289	 8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[2–(piridin–3–il)propan–2–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,53–1,62 (m, 1H), 1,76–1,89 (m, 3H), 1,95 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,85–2,95 (m, 4H), 3,17–3,27 (m, 2H), 3,57–3,64 (m, 1H), 3,72–3,80 (m, 1H), 3,88–4,00 (m, 1H), 7,30–7,36 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$.	Intermediario 91 y CAS–RN:[7175–81–7] GP G Condiciones A 10,3 mg (43% de rendimiento, 93% de pureza)

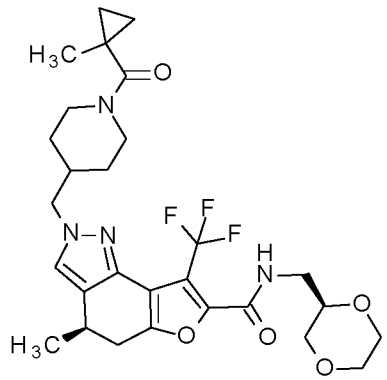
290	 (4R o 4S)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,654 (4,29), 0,674 (6,94), 0,995 (0,63), 1,002 (0,66), 1,013 (0,71), 1,019 (0,74), 1,025 (0,72), 1,028 (0,71), 1,031 (0,68), 1,038 (0,62), 1,130 (0,60), 1,146 (0,74), 1,152 (0,70), 1,158 (0,71), 1,166 (0,71), 1,173 (0,76), 1,272 (14,64), 1,289 (15,14), 1,508 (1,99), 1,539 (2,02), 1,559 (2,58), 1,567 (2,60), 1,575 (2,36), 1,589 (2,29), 1,605 (1,78), 1,794 (1,82), 1,810 (3,32), 1,828 (3,28), 1,846 (2,15), 1,862 (1,84), 1,890 (1,60), 1,950 (2,05), 2,024 (0,81), 2,031 (0,95), 2,041 (1,20), 2,050 (0,92), 2,058 (0,78), 2,518 (16,00), 2,523 (11,88), 2,569 (2,73), 2,595 (2,80), 2,610 (2,80), 2,636 (3,01), 3,004 (3,24), 3,022 (4,37), 3,045 (3,10), 3,064 (3,57), 3,164 (1,54), 3,190 (1,42), 3,252 (4,14), 3,268 (9,11), 3,283 (5,62), 3,597 (1,16), 3,616 (2,66), 3,634 (3,18), 3,652 (1,81), 3,741 (1,53), 3,758 (2,89), 3,774 (2,68), 3,795 (1,74), 3,935 (2,34), 3,951 (3,99), 3,968 (7,76), 3,986 (6,24), 4,211 (0,92), 4,240 (0,92), 4,245 (0,95), 4,311 (0,99), 4,318 (0,95), 4,322 (0,86), 4,342 (0,87), 4,345 (0,87), 7,579 (9,73), 8,684 (1,87), 8,699 (3,99), 8,715 (1,79). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$	Intermediario 93 GP H Condiciones C 41 mg, 32% de rendimiento, 98% de pureza
291	 (4R o 4S)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,654 (4,82), 0,674 (7,85), 1,011 (0,79), 1,019 (0,80), 1,022 (0,78), 1,026 (0,80), 1,129 (0,67), 1,131 (0,66), 1,142 (0,79), 1,148 (0,81), 1,156 (0,79), 1,158 (0,77), 1,164 (0,79), 1,169 (0,79), 1,173 (0,80), 1,175 (0,79), 1,273 (16,00), 1,289 (15,94), 1,497 (1,12), 1,527 (1,31), 1,544 (0,88), 1,553 (0,88), 1,572 (1,20), 1,575 (1,19), 1,586 (0,95), 1,588 (0,92), 1,593 (0,91), 1,596 (0,93), 1,601 (0,98), 1,935 (1,42), 1,950 (2,21), 1,966 (1,28), 2,013 (0,77), 2,023 (0,88), 2,032 (1,04), 2,041 (1,24), 2,051 (1,00), 2,061 (0,83), 2,069 (0,69), 2,518 (14,02), 2,523 (9,86), 2,572 (3,01), 2,598 (3,37), 2,613 (3,08), 2,640 (3,25), 3,007 (3,42), 3,024 (4,80), 3,048 (3,21), 3,066 (3,75), 3,148 (1,14), 3,166 (1,63), 3,196 (3,92), 3,204 (1,87), 3,220 (5,09), 3,224	Intermediario 93 GP H Condiciones C 48 mg, 36% de rendimiento, 98% de pureza

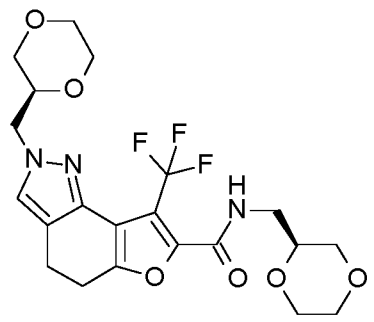
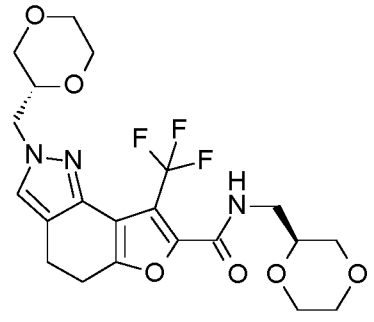
		(5,78), 3,238 (4,57), 3,249 (5,37), 3,259 (4,27), 3,275 (2,72), 3,294 (2,05), 3,423 (1,23), 3,430 (1,55), 3,450 (2,96), 3,457 (3,20), 3,477 (2,58), 3,484 (2,51), 3,525 (2,26), 3,530 (2,60), 3,553 (3,12), 3,559 (3,14), 3,580 (1,30), 3,586 (2,16), 3,621 (3,80), 3,629 (2,47), 3,644 (4,03), 3,697 (3,44), 3,703 (2,83), 3,725 (5,78), 3,753 (2,42), 3,969 (6,73), 3,987 (6,65), 4,209 (1,02), 4,212 (1,02), 4,221 (0,86), 4,233 (0,88), 4,239 (1,05), 4,244 (1,08), 4,247 (1,04), 4,314 (1,12), 4,332 (0,86), 4,338 (0,96), 4,343 (1,02), 7,582 (10,73), 8,722 (2,05), 8,736 (4,43), 8,751 (2,00). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$	
292	 (4R o 4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,987 (0,56), 1,004 (0,47), 1,017 (0,59), 1,127 (0,62), 1,158 (0,65), 1,272 (5,97), 1,288 (6,07), 1,489 (0,82), 1,523 (1,47), 1,539 (1,32), 1,559 (1,56), 1,567 (1,44), 1,575 (1,01), 1,583 (0,69), 1,588 (0,87), 1,605 (0,53), 1,773 (0,42), 1,789 (0,80), 1,794 (1,03), 1,810 (1,87), 1,828 (1,82), 1,845 (1,17), 1,861 (1,00), 1,866 (0,58), 1,871 (0,70), 1,878 (0,80), 1,883 (0,69), 1,890 (0,91), 1,900 (0,60), 1,904 (0,72), 1,911 (0,65), 1,921 (0,54), 1,928 (0,52), 1,942 (0,45), 1,963 (16,00), 1,995 (0,58), 2,004 (0,65), 2,337 (0,50), 2,444 (0,64), 2,518 (5,93), 2,523 (3,87), 2,567 (1,31), 2,593 (1,39), 2,608 (1,50), 2,634 (1,55), 2,933 (0,58), 2,961 (1,03), 3,002 (1,27), 3,020 (1,36), 3,044 (0,88), 3,062 (1,12), 3,146 (0,53), 3,162 (0,79), 3,171 (0,65), 3,180 (0,61), 3,188 (0,73), 3,206 (0,43), 3,252 (2,29), 3,268 (4,97), 3,283 (2,85), 3,597 (0,67), 3,616 (1,49), 3,633 (1,82), 3,651 (1,01), 3,741 (0,90), 3,758 (2,12), 3,761 (1,74), 3,773 (2,13), 3,776 (1,88), 3,794 (1,47), 3,919 (0,45), 3,935 (1,36), 3,951 (2,99), 3,956 (4,19), 3,966 (2,30), 3,974 (3,91), 4,314 (0,76), 4,343 (0,73), 7,573 (5,38), 8,686 (1,03), 8,701 (2,15), 8,716 (1,00). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$	Intermediario 94 GP H Condiciones C 23 mg, 38% de rendimiento, 98% de pureza

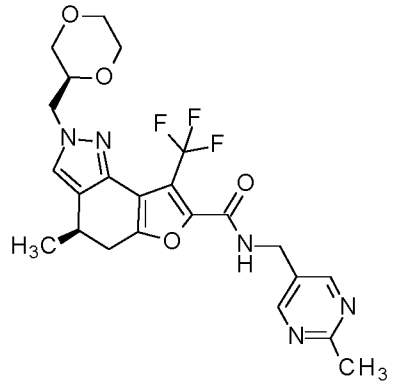
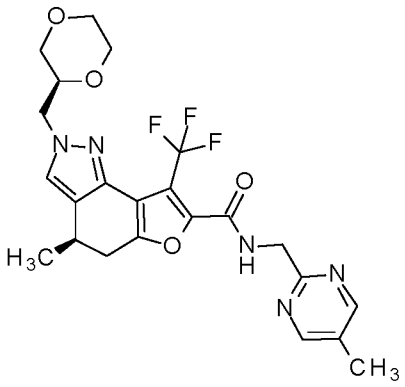
293	 (4R o 4S)–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,731 (8,18), 0,860 (8,04), 1,111 (1,84), 1,114 (1,78), 1,129 (2,01), 1,274 (15,79), 1,291 (15,80), 1,492 (3,89), 1,559 (5,99), 1,794 (2,73), 1,810 (4,69), 1,827 (4,65), 1,845 (3,12), 1,862 (2,48), 1,866 (1,99), 1,870 (2,19), 1,878 (2,26), 1,883 (2,20), 1,889 (2,25), 1,907 (2,05), 1,963 (2,06), 2,024 (1,70), 2,035 (1,74), 2,634 (4,01), 3,003 (3,29), 3,022 (4,10), 3,045 (2,91), 3,063 (3,36), 3,164 (3,23), 3,173 (2,99), 3,183 (3,20), 3,190 (3,46), 3,268 (16,00), 3,283 (14,67), 3,616 (3,49), 3,634 (4,05), 3,757 (3,98), 3,777 (3,48), 3,955 (10,09), 3,973 (8,61), 4,297 (0,89), 4,305 (0,99), 4,311 (1,01), 4,313 (1,03), 4,317 (1,03), 4,322 (1,06), 4,326 (1,08), 4,331 (1,15), 4,335 (1,06), 4,339 (1,14), 4,343 (1,24), 4,346 (1,12), 4,350 (1,14), 4,357 (1,21), 4,362 (1,04), 4,376 (1,01), 4,379 (1,11), 4,391 (1,05), 4,402 (0,89), 7,586 (10,27), 8,699 (4,64). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$	Intermediario 95 GP H Condiciones C 7 mg, 12% de rendimiento, 95% de pureza
294	 (4R o 4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,987 (0,54), 1,003 (0,48), 1,016 (0,58), 1,128 (0,61), 1,159 (0,63), 1,272 (5,91), 1,289 (6,00), 1,491 (0,80), 1,526 (1,30), 1,561 (0,64), 1,963 (16,00), 2,004 (0,63), 2,336 (0,75), 2,448 (0,72), 2,518 (8,24), 2,523 (5,29), 2,571 (1,22), 2,597 (1,31), 2,612 (1,45), 2,638 (1,54), 2,678 (0,75), 2,933 (0,56), 2,961 (0,99), 3,005 (1,12), 3,024 (1,32), 3,048 (0,87), 3,065 (1,12), 3,146 (0,54), 3,163 (0,76), 3,189 (1,12), 3,195 (1,98), 3,203 (1,04), 3,220 (2,57), 3,224 (2,96), 3,237 (2,31), 3,244 (1,58), 3,249 (2,81), 3,259 (2,22), 3,275 (1,41), 3,293 (0,97), 3,423 (0,55), 3,429 (0,68), 3,450 (1,47), 3,456 (1,61), 3,477 (1,31), 3,484 (1,22), 3,524 (1,09), 3,530 (1,29), 3,552 (1,54), 3,559 (1,55), 3,579 (0,62), 3,585 (1,07), 3,621 (1,98), 3,628 (1,19), 3,644 (2,04), 3,667 (0,42), 3,696 (1,72), 3,703 (1,47), 3,725 (2,92), 3,753 (1,45), 3,801 (0,73), 3,957 (3,81), 3,975 (3,71), 4,314 (0,75), 4,345 (0,70), 7,576 (5,34), 8,721 (1,06), 8,736 (2,20), 8,751 (0,98). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$	Intermediario 94 GP H Condiciones C 22 mg, 35% de rendimiento, 98% de pureza

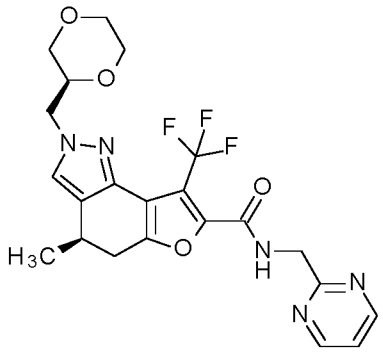
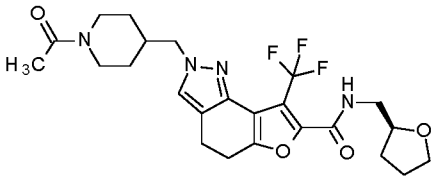
295	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,724 (6,06), 0,731 (6,96), 0,741 (2,91), 0,850 (3,16), 0,860 (6,51), 0,879 (2,29), 1,003 (1,48), 1,130 (1,14), 1,275 (15,48), 1,292 (15,39), 1,500 (5,27), 1,532 (2,84), 1,561 (2,44), 2,015 (0,88), 2,024 (1,01), 2,028 (0,94), 2,033 (1,20), 2,043 (0,99), 2,052 (0,88), 2,518 (16,00), 2,523 (10,23), 2,539 (2,04), 2,571 (2,52), 2,597 (2,84), 2,612 (3,04), 2,639 (3,26), 3,007 (2,87), 3,024 (3,99), 3,048 (2,71), 3,066 (3,18), 3,148 (1,28), 3,166 (1,88), 3,196 (4,17), 3,220 (5,38), 3,225 (5,92), 3,238 (4,25), 3,249 (6,12), 3,259 (4,28), 3,275 (3,40), 3,430 (1,74), 3,450 (3,25), 3,457 (3,48), 3,478 (2,73), 3,484 (2,63), 3,525 (2,24), 3,530 (2,39), 3,553 (3,10), 3,559 (3,10), 3,586 (2,21), 3,621 (3,84), 3,629 (2,46), 3,645 (4,12), 3,697 (3,44), 3,703 (2,89), 3,726 (5,79), 3,753 (2,43), 3,957 (6,41), 3,974 (6,40), 4,352 (0,60), 4,361 (0,60), 7,587 (9,82), 8,723 (1,72), 8,737 (3,65), 8,752 (1,68). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$	Intermediario 95 GP H Condiciones C 16 mg, 25% de rendimiento, 95% de pureza
296	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–{[1–(2–oxobutanoil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,985 (7,07), 1,003 (16,00), 1,021 (7,28), 1,071 (0,45), 1,087 (0,52), 1,100 (0,68), 1,115 (0,67), 1,145 (0,64), 1,156 (0,70), 1,187 (0,66), 1,272 (6,56), 1,287 (6,62), 1,496 (1,65), 1,535 (0,91), 1,573 (0,81), 1,592 (0,92), 1,623 (0,76), 2,068 (0,61), 2,076 (0,72), 2,085 (0,58), 2,318 (0,57), 2,323 (1,27), 2,327 (1,82), 2,332 (1,31), 2,336 (0,56), 2,518 (5,85), 2,523 (3,95), 2,539 (0,53), 2,569 (1,34), 2,595 (1,46), 2,611 (1,57), 2,637 (1,65), 2,660 (0,70), 2,665 (1,55), 2,669 (2,41), 2,674 (2,31), 2,694 (3,37), 2,697 (3,32), 2,713 (3,99), 2,734 (1,33), 3,004 (1,69), 3,025 (1,92), 3,045 (1,19), 3,048 (1,14), 3,064 (1,87), 3,145 (0,59), 3,163 (0,87), 3,188 (1,19), 3,195 (2,26), 3,203 (1,14), 3,219 (3,06), 3,223 (3,30), 3,237 (2,41), 3,248 (3,37), 3,258 (2,32), 3,274 (1,60), 3,293 (1,43), 3,423 (0,80), 3,429 (0,95), 3,450 (2,21), 3,456 (2,71), 3,477 (1,75), 3,483 (1,92), 3,524 (1,33), 3,530 (1,49), 3,552 (1,78), 3,559 (1,80), 3,578 (0,73), 3,585 (1,23), 3,620 (2,28), 3,627 (1,42), 3,644 (2,35), 3,660 (0,44), 3,667 (0,53), 3,696 (1,97), 3,702 (1,64), 3,725 (3,33), 3,752 (1,39), 3,979 (2,82), 3,996 (2,84), 4,204 (0,87), 4,238 (0,83),	Intermediario 95 GP H Condiciones C 13 mg, 21% de rendimiento, 98% de pureza

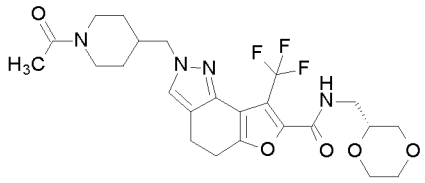
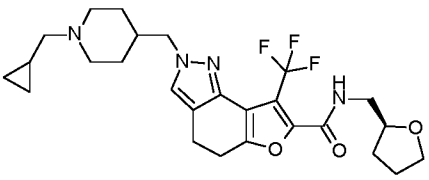
		7,582 (5,97), 8,722 (1,01), 8,737 (2,22), 8,751 (1,02). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIneg): m/z = 565 [M–H]$^-$	
297	 (4R o 4S)–4–metil–2–{[1–(2–oxobutanoil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,985 (7,18), 1,003 (16,00), 1,021 (7,50), 1,071 (0,43), 1,086 (0,56), 1,101 (0,67), 1,114 (0,69), 1,157 (0,74), 1,187 (0,71), 1,272 (6,78), 1,286 (6,82), 1,508 (0,46), 1,538 (1,64), 1,558 (1,63), 1,566 (1,81), 1,574 (1,61), 1,587 (1,87), 1,604 (1,03), 1,624 (0,81), 1,773 (0,52), 1,788 (0,93), 1,793 (1,14), 1,810 (2,11), 1,827 (2,10), 1,845 (1,33), 1,861 (1,13), 1,866 (0,67), 1,870 (0,81), 1,877 (0,89), 1,889 (1,07), 1,900 (0,67), 1,904 (0,80), 1,910 (0,73), 1,921 (0,57), 2,076 (0,72), 2,085 (0,62), 2,318 (0,89), 2,322 (2,00), 2,327 (2,92), 2,332 (2,07), 2,336 (0,90), 2,518 (10,33), 2,523 (6,76), 2,565 (1,32), 2,591 (1,43), 2,607 (1,55), 2,633 (1,69), 2,660 (0,98), 2,665 (2,26), 2,669 (3,44), 2,673 (2,97), 2,694 (3,44), 2,697 (3,40), 2,713 (4,09), 2,731 (1,33), 3,004 (1,75), 3,022 (1,76), 3,032 (1,23), 3,043 (1,35), 3,063 (1,90), 3,144 (0,59), 3,162 (0,84), 3,188 (0,82), 3,204 (0,49), 3,252 (2,62), 3,267 (5,80), 3,282 (3,35), 3,459 (0,99), 3,494 (0,87), 3,596 (0,74), 3,616 (1,69), 3,633 (2,07), 3,651 (1,18), 3,741 (0,99), 3,757 (1,84), 3,773 (1,76), 3,776 (1,57), 3,794 (1,02), 3,918 (0,51), 3,934 (1,47), 3,950 (2,45), 3,965 (1,82), 3,979 (3,07), 3,996 (2,91), 4,204 (0,90), 4,235 (0,86), 7,578 (6,14), 7,580 (6,06), 8,684 (1,20), 8,699 (2,55), 8,714 (1,17). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIneg): m/z = 549 [M–H]$^-$	Intermediario 95 GP H Condiciones C 11 mg, 18% de rendimiento, 98% de pureza
298		^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,496 (1,23), 0,508 (4,00), 0,512 (3,85), 0,523 (1,51), 0,730 (1,42), 0,739 (3,88), 0,743 (3,67), 0,755 (1,16), 1,085 (0,71), 1,090 (0,71), 1,106 (0,60), 1,111 (0,62), 1,192 (16,00), 1,272 (7,27), 1,289 (7,42), 1,495 (1,44), 1,539 (1,76), 1,559 (1,80), 1,567 (1,86), 1,605 (0,50), 1,794 (0,92), 1,810 (1,68), 1,828 (1,64), 1,846 (1,05), 1,862 (0,90), 1,878 (0,72), 1,890 (0,84), 1,905 (0,64), 1,922 (0,46), 2,005 (0,45), 2,014 (0,52), 2,023 (0,60), 2,031 (0,50), 2,518 (5,88), 2,523 (3,79), 2,567 (1,23), 2,593 (1,34),	Intermediario 96 GP H Condiciones C 20 mg, 33% de rendimiento, 98% de pureza

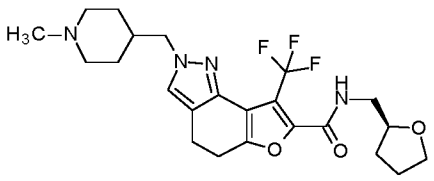
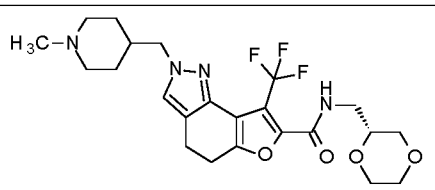
	(4R o 4S)–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	2,608 (1,47), 2,634 (1,56), 2,740 (0,33), 2,746 (0,33), 2,751 (0,34), 2,755 (0,35), 2,760 (0,34), 2,763 (0,34), 2,766 (0,33), 2,772 (0,33), 3,003 (1,37), 3,022 (1,83), 3,044 (1,27), 3,063 (1,52), 3,147 (0,59), 3,164 (0,84), 3,190 (0,79), 3,207 (0,51), 3,252 (2,10), 3,268 (4,38), 3,283 (2,74), 3,597 (0,60), 3,616 (1,35), 3,634 (1,63), 3,652 (0,91), 3,741 (0,78), 3,758 (1,47), 3,774 (1,42), 3,794 (0,79), 3,919 (0,40), 3,935 (1,19), 3,951 (2,14), 3,963 (3,63), 3,980 (3,38), 4,208 (1,51), 4,241 (1,44), 7,576 (4,85), 8,688 (0,90), 8,703 (1,90), 8,717 (0,89). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIneg): m/z = 547 $[M–H]^-$	
299	 (4R o 4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,497 (1,18), 0,508 (3,91), 0,512 (3,75), 0,523 (1,47), 0,729 (1,37), 0,739 (3,75), 0,743 (3,54), 0,755 (1,11), 1,060 (0,46), 1,092 (0,65), 1,102 (0,57), 1,113 (0,56), 1,123 (0,48), 1,192 (16,00), 1,272 (7,28), 1,289 (7,26), 1,502 (1,74), 1,535 (1,20), 1,564 (1,04), 2,005 (0,39), 2,014 (0,48), 2,022 (0,56), 2,031 (0,47), 2,040 (0,38), 2,518 (6,28), 2,523 (4,13), 2,570 (1,21), 2,596 (1,33), 2,612 (1,44), 2,638 (1,55), 2,734 (0,35), 2,772 (0,35), 3,006 (1,34), 3,024 (1,85), 3,047 (1,28), 3,065 (1,55), 3,148 (0,59), 3,164 (0,84), 3,196 (1,91), 3,220 (2,49), 3,224 (2,74), 3,238 (1,81), 3,249 (2,94), 3,259 (1,77), 3,274 (1,44), 3,423 (0,80), 3,429 (0,89), 3,450 (1,49), 3,457 (1,63), 3,478 (1,30), 3,484 (1,21), 3,525 (1,07), 3,530 (1,17), 3,553 (1,46), 3,559 (1,45), 3,580 (0,60), 3,586 (1,01), 3,622 (1,80), 3,628 (1,13), 3,645 (1,86), 3,697 (1,55), 3,703 (1,29), 3,726 (2,61), 3,753 (1,10), 3,963 (3,16), 3,980 (3,07), 4,208 (1,43), 4,240 (1,36), 7,578 (4,79), 8,741 (1,45). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$	Intermediario 96 GP H Condiciones C 28 mg, 45% de rendimiento, 98% de pureza

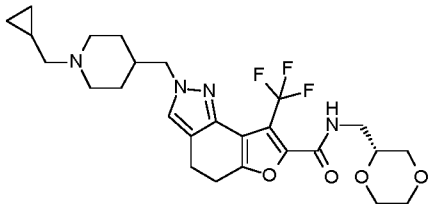
300	 N,2–bis{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,074 (5,72), 2,331 (1,93), 2,523 (9,38), 2,673 (2,07), 2,842 (2,54), 2,846 (2,66), 2,865 (9,97), 2,883 (8,19), 2,931 (8,77), 2,948 (11,53), 2,954 (4,81), 2,967 (3,06), 2,972 (2,90), 3,188 (1,43), 3,197 (4,71), 3,202 (2,70), 3,221 (8,27), 3,225 (7,10), 3,237 (10,46), 3,250 (10,13), 3,264 (10,02), 3,280 (4,72), 3,290 (6,44), 3,298 (4,19), 3,307 (4,18), 3,383 (1,01), 3,406 (1,97), 3,412 (2,16), 3,424 (2,30), 3,433 (4,84), 3,439 (4,80), 3,450 (4,76), 3,457 (5,63), 3,460 (5,06), 3,466 (3,98), 3,478 (3,88), 3,484 (3,74), 3,502 (3,16), 3,508 (3,51), 3,525 (3,85), 3,530 (7,48), 3,537 (4,77), 3,553 (4,89), 3,559 (6,02), 3,580 (2,01), 3,586 (3,15), 3,613 (9,84), 3,627 (4,28), 3,643 (8,87), 3,659 (1,45), 3,666 (1,52), 3,696 (5,12), 3,702 (4,63), 3,725 (9,87), 3,730 (11,08), 3,737 (7,40), 3,748 (5,21), 3,758 (5,86), 3,765 (4,63), 3,789 (1,47), 3,796 (1,36), 3,808 (2,43), 3,812 (2,55), 3,818 (2,39), 3,825 (2,90), 3,842 (1,48), 3,849 (1,17), 4,051 (1,20), 4,068 (0,75), 4,087 (7,26), 4,097 (8,01), 4,104 (8,17), 4,110 (7,45), 4,132 (1,17), 4,145 (0,72), 7,525 (16,00), 8,734 (2,82), 8,749 (5,72), 8,764 (2,70). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	Intermediario 69 GP H Condiciones D 60 mg, 45% de rendimiento, 95% de pureza
301	 2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,073 (2,80), 2,331 (3,15), 2,522 (14,16), 2,673 (3,08), 2,846 (2,69), 2,865 (10,02), 2,883 (8,38), 2,931 (8,96), 2,948 (11,37), 2,967 (2,99), 2,972 (2,82), 3,188 (1,42), 3,197 (4,73), 3,202 (2,84), 3,221 (8,61), 3,236 (10,51), 3,249 (10,56), 3,264 (10,67), 3,280 (5,36), 3,290 (7,18), 3,298 (5,28), 3,405 (2,51), 3,412 (2,71), 3,423 (2,53), 3,433 (5,03), 3,439 (4,92), 3,450 (4,91), 3,457 (5,84), 3,466 (4,02), 3,477 (3,93), 3,484 (3,81), 3,502 (3,20), 3,507 (3,51), 3,525 (3,94), 3,530 (7,38), 3,536 (4,73), 3,553 (5,07), 3,558 (6,04), 3,580 (2,08), 3,585 (3,18), 3,613 (10,07), 3,627 (4,40), 3,642 (8,95), 3,666 (1,48), 3,695 (5,12), 3,702 (4,67), 3,725 (10,23), 3,730 (11,24), 3,737 (7,55), 3,748 (5,47), 3,758 (5,86), 3,764 (4,62), 3,789 (1,41), 3,812 (2,52), 3,818 (2,36), 3,825 (2,91), 3,842 (1,49), 4,052 (1,13), 4,068 (0,76), 4,087 (7,32), 4,096 (8,07), 4,104 (8,21), 4,109 (7,47), 4,132 (1,24), 4,145	Intermediario 70 GP H Condiciones D 36 mg, 36% de rendimiento, 95% de pureza

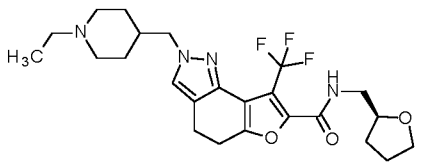
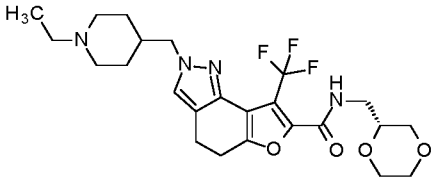
		(0,75), 7,524 (16,00), 8,734 (2,84), 8,749 (5,76), 8,764 (2,82). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$	
302	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(2–metilpirimidin–5–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,270 (5,96), 1,287 (6,00), 2,518 (2,96), 2,523 (1,91), 2,579 (1,07), 2,594 (16,00), 2,605 (1,46), 2,620 (1,19), 2,646 (1,23), 2,999 (1,11), 3,018 (1,49), 3,041 (1,07), 3,059 (1,24), 3,147 (0,44), 3,164 (0,65), 3,173 (0,51), 3,181 (0,48), 3,191 (0,60), 3,240 (1,10), 3,264 (1,40), 3,268 (1,39), 3,293 (1,39), 3,396 (0,46), 3,402 (0,51), 3,423 (1,03), 3,429 (1,10), 3,450 (0,89), 3,457 (0,84), 3,513 (0,67), 3,519 (0,80), 3,542 (1,01), 3,548 (1,09), 3,568 (0,47), 3,575 (0,71), 3,609 (1,14), 3,637 (0,90), 3,721 (1,54), 3,729 (1,25), 3,744 (0,97), 3,751 (1,28), 3,757 (1,06), 3,830 (0,60), 3,837 (0,67), 3,846 (0,56), 3,854 (0,73), 3,861 (0,55), 4,093 (2,28), 4,098 (2,26), 4,109 (2,55), 4,405 (2,79), 4,419 (2,86), 7,567 (4,00), 8,643 (10,45), 8,651 (0,90), 9,295 (0,67), 9,309 (1,50), 9,324 (0,67). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP H Condiciones D 50 mg, 66% de rendimiento, 95% de pureza
303	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(5–metilpirimidin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,289 (8,86), 1,306 (8,88), 2,259 (16,00), 2,331 (0,85), 2,518 (4,54), 2,523 (2,88), 2,612 (1,45), 2,639 (1,54), 2,665 (0,93), 2,669 (1,27), 2,674 (1,06), 2,680 (2,01), 3,031 (1,63), 3,049 (2,23), 3,072 (1,48), 3,090 (1,84), 3,170 (0,67), 3,186 (0,97), 3,196 (0,75), 3,203 (0,71), 3,212 (0,91), 3,230 (0,56), 3,248 (1,78), 3,272 (2,06), 3,276 (2,08), 3,301 (2,21), 3,402 (0,60), 3,409 (0,73), 3,429 (1,50), 3,436 (1,60), 3,457 (1,27), 3,464 (1,19), 3,520 (1,00), 3,526 (1,15), 3,549 (1,50), 3,555 (1,55), 3,575 (0,68), 3,582 (1,01), 3,613 (1,62), 3,642 (1,28), 3,724 (1,71), 3,731 (1,78), 3,737 (1,84), 3,751 (1,42), 3,760 (1,57), 3,766 (1,54), 3,825 (0,45), 3,832 (0,46), 3,839 (0,85), 3,846 (0,94), 3,855 (0,82), 3,863 (1,03), 3,870 (0,77), 3,879 (0,53), 3,885 (0,44), 4,100 (3,20), 4,106 (3,25), 4,116 (3,54), 4,575 (4,14), 4,590 (4,24), 7,578 (5,92), 8,623 (12,02), 9,124 (1,16), 9,138 (2,58), 9,153 (1,15).	Intermediario 79 GP H Condiciones D 36 mg, 45% de rendimiento, 95% de pureza

		LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$	
304	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(pirimidin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,291 (11,62), 1,307 (11,61), 2,323 (1,38), 2,327 (1,92), 2,331 (1,39), 2,336 (0,64), 2,518 (7,04), 2,523 (4,45), 2,617 (1,86), 2,643 (2,06), 2,658 (2,52), 2,665 (1,64), 2,669 (2,07), 2,673 (1,49), 2,678 (0,92), 2,685 (2,39), 3,034 (2,15), 3,053 (2,92), 3,076 (1,93), 3,094 (2,42), 3,172 (0,87), 3,189 (1,26), 3,198 (0,98), 3,205 (0,92), 3,215 (1,15), 3,232 (0,72), 3,249 (2,34), 3,273 (2,75), 3,278 (2,72), 3,301 (2,99), 3,403 (0,80), 3,409 (1,00), 3,430 (1,96), 3,436 (2,11), 3,457 (1,66), 3,464 (1,55), 3,521 (1,27), 3,526 (1,53), 3,549 (1,97), 3,556 (2,05), 3,576 (0,87), 3,582 (1,34), 3,614 (2,08), 3,642 (1,63), 3,725 (2,16), 3,732 (2,26), 3,738 (2,39), 3,751 (1,82), 3,761 (1,99), 3,767 (1,98), 3,827 (0,58), 3,833 (0,58), 3,840 (1,09), 3,847 (1,23), 3,856 (1,06), 3,864 (1,34), 3,871 (1,01), 3,880 (0,69), 3,886 (0,58), 4,065 (0,45), 4,101 (4,18), 4,107 (4,26), 4,117 (4,61), 4,143 (0,45), 4,620 (5,98), 4,635 (6,24), 7,405 (2,91), 7,417 (5,93), 7,429 (2,98), 7,578 (7,70), 7,580 (7,66), 8,782 (15,68), 8,794 (16,00), 9,154 (1,54), 9,169 (3,35), 9,183 (1,51). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP H Condiciones D 46 mg, 62% de rendimiento, 95% de pureza
305	 2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,977 (0,41), 0,986 (0,42), 1,007 (0,46), 1,017 (0,44), 1,118 (0,41), 1,126 (0,42), 1,148 (0,46), 1,157 (0,42), 1,480 (0,53), 1,518 (0,88), 1,539 (0,73), 1,559 (1,12), 1,567 (0,84), 1,576 (0,57), 1,583 (0,43), 1,589 (0,59), 1,788 (0,58), 1,793 (0,71), 1,809 (1,28), 1,828 (1,25), 1,845 (0,82), 1,861 (0,69), 1,870 (0,47), 1,877 (0,54), 1,882 (0,48), 1,889 (0,64), 1,899 (0,41), 1,903 (0,50), 1,910 (0,45), 1,924 (0,41), 1,961 (16,00), 1,987 (0,42), 1,997 (0,48), 2,331 (1,16), 2,337 (0,52), 2,445 (0,57), 2,518 (5,61), 2,523 (3,69), 2,673 (1,12), 2,678 (0,51), 2,839 (0,56), 2,844 (0,57), 2,862 (2,43), 2,880 (2,03), 2,924 (2,41), 2,940 (3,05), 2,947 (1,08), 2,959 (1,38), 2,964 (1,25), 2,990 (0,42), 3,253 (1,98), 3,268 (3,82), 3,283 (2,16), 3,597 (0,45), 3,613 (0,96), 3,616 (1,00), 3,633 (1,23), 3,651 (0,72), 3,740 (0,65), 3,757	Intermediario 97 GP H Condiciones C 28 mg, 53% de rendimiento, 98% de pureza

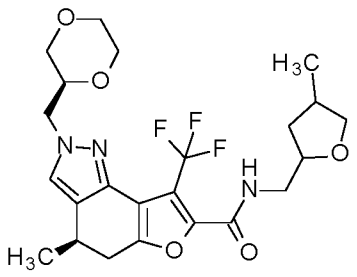
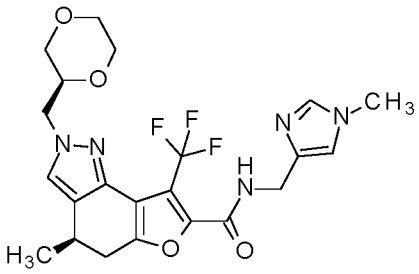
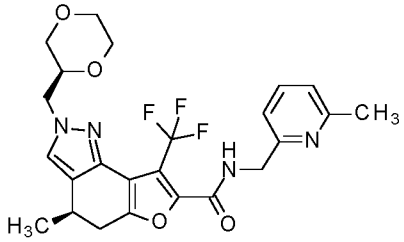
		(1,58), 3,761 (1,30), 3,773 (1,39), 3,776 (1,16), 3,794 (1,12), 3,934 (0,96), 3,954 (3,12), 3,966 (1,71), 3,972 (2,80), 4,308 (0,55), 4,340 (0,54), 7,533 (4,18), 8,684 (0,72), 8,699 (1,47), 8,713 (0,67). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$	
306	 2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,976 (0,62), 1,009 (0,68), 1,128 (0,61), 1,150 (0,69), 1,352 (0,44), 1,480 (0,82), 1,518 (1,27), 1,555 (1,04), 1,961 (16,00), 2,073 (1,13), 2,845 (0,82), 2,863 (3,01), 2,880 (2,63), 2,926 (3,19), 2,943 (3,48), 2,962 (1,85), 2,990 (0,62), 3,196 (1,46), 3,220 (2,81), 3,235 (2,24), 3,249 (3,50), 3,263 (2,66), 3,279 (2,67), 3,423 (1,58), 3,449 (1,76), 3,456 (1,76), 3,477 (1,40), 3,483 (1,35), 3,524 (1,09), 3,530 (1,11), 3,558 (1,47), 3,585 (0,99), 3,620 (2,07), 3,644 (2,00), 3,694 (1,55), 3,723 (2,79), 3,753 (1,64), 3,795 (0,84), 3,955 (3,45), 3,972 (3,37), 4,307 (0,84), 4,340 (0,80), 7,534 (4,75), 8,542 (0,64), 8,721 (0,90), 8,735 (1,88), 8,750 (0,90). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$	Intermediario 97 GP H Condiciones C 30 mg, 55% de rendimiento, 95% de pureza
307	 2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,55), 0,018 (8,58), 0,022 (8,22), 0,030 (9,00), 0,044 (2,87), 0,399 (3,12), 0,409 (7,61), 0,414 (7,81), 0,419 (4,13), 0,424 (3,93), 0,429 (8,16), 0,433 (7,76), 0,444 (2,81), 0,766 (1,66), 0,770 (1,71), 0,773 (1,68), 0,778 (1,45), 0,786 (2,67), 0,794 (1,41), 0,798 (1,52), 0,802 (1,57), 0,806 (1,37), 1,154 (1,12), 1,183 (3,20), 1,206 (3,64), 1,235 (1,71), 1,458 (4,29), 1,488 (3,44), 1,539 (2,00), 1,559 (2,61), 1,567 (2,43), 1,576 (2,03), 1,589 (2,28), 1,605 (1,45), 1,715 (1,87), 1,772 (1,57), 1,793 (5,43), 1,809 (5,93), 1,827 (10,05), 1,845 (4,63), 1,869 (2,18), 1,877 (2,28), 1,888 (2,59), 1,903 (2,00), 1,920 (1,48), 1,941 (0,96), 2,107 (13,45), 2,123 (13,18), 2,518 (13,07), 2,523 (8,65), 2,540 (1,06), 2,673 (2,63), 2,839 (2,45), 2,858 (9,34), 2,876 (7,76), 2,897 (5,04), 2,921 (11,25), 2,936 (13,18), 2,955 (2,84), 2,961 (2,63), 3,252 (7,48), 3,268 (14,65), 3,283 (7,91), 3,597 (1,74), 3,616 (4,01), 3,633 (4,86), 3,651 (2,80), 3,740 (2,34), 3,757 (4,36), 3,773 (4,32), 3,775 (3,71), 3,793 (2,43),	Intermediario 98 GP H Condiciones C 14 mg, 73% de rendimiento, 95% de pureza

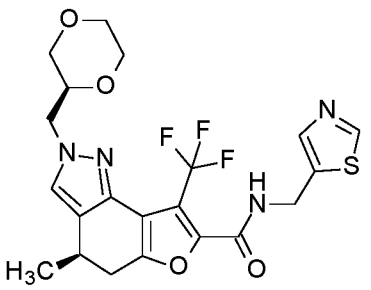
		3,927 (10,53), 3,934 (5,97), 3,944 (11,00), 3,950 (7,99), 3,966 (3,92), 3,981 (1,01), 4,331 (0,70), 4,349 (0,68), 7,436 (1,15), 7,458 (0,75), 7,524 (16,00), 7,883 (0,70), 7,906 (0,65), 8,636 (1,06), 8,681 (2,67), 8,696 (5,62), 8,711 (2,61). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIneg): m/z = 505 $[M–H]^–$	
308	 2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,151 (0,67), 1,171 (1,26), 1,180 (1,29), 1,203 (1,43), 1,210 (1,33), 1,232 (1,07), 1,435 (1,55), 1,462 (1,22), 1,539 (0,68), 1,542 (0,65), 1,555 (0,69), 1,559 (0,98), 1,567 (0,91), 1,575 (0,73), 1,583 (0,62), 1,588 (0,81), 1,605 (0,52), 1,659 (0,45), 1,668 (0,49), 1,677 (0,56), 1,687 (0,68), 1,696 (0,52), 1,705 (0,47), 1,726 (1,16), 1,731 (1,23), 1,760 (2,08), 1,772 (0,72), 1,788 (1,67), 1,809 (1,78), 1,827 (1,71), 1,845 (1,14), 1,860 (0,93), 1,865 (0,55), 1,869 (0,65), 1,876 (0,74), 1,881 (0,68), 1,888 (0,86), 1,899 (0,56), 1,902 (0,67), 1,905 (0,66), 1,909 (0,60), 1,920 (0,49), 1,926 (0,46), 2,107 (16,00), 2,337 (0,60), 2,518 (6,75), 2,523 (4,48), 2,673 (1,46), 2,678 (0,89), 2,693 (1,79), 2,722 (1,66), 2,832 (0,83), 2,837 (0,84), 2,856 (3,35), 2,874 (2,65), 2,917 (2,82), 2,919 (2,79), 2,934 (4,06), 2,941 (1,40), 2,953 (0,96), 2,959 (0,92), 3,252 (2,67), 3,267 (5,16), 3,282 (2,92), 3,596 (0,64), 3,613 (1,28), 3,616 (1,38), 3,633 (1,65), 3,650 (0,96), 3,740 (0,84), 3,755 (1,50), 3,757 (1,54), 3,760 (1,05), 3,773 (1,48), 3,775 (1,30), 3,778 (1,09), 3,793 (0,89), 3,922 (3,99), 3,939 (4,10), 3,950 (2,26), 3,965 (1,31), 7,528 (5,50), 8,681 (0,90), 8,696 (1,86), 8,710 (0,87). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M–H]^–$	Intermediario 100 GP H Condiciones C 11 mg, 8% de rendimiento, 95% de pureza
309	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,150 (0,42), 1,172 (1,11), 1,180 (1,20), 1,203 (1,38), 1,211 (1,28), 1,232 (0,72), 1,241 (0,59), 1,436 (1,63), 1,462 (1,27), 1,659 (0,44), 1,669 (0,48), 1,677 (0,58), 1,687 (0,69), 1,696 (0,53), 1,706 (0,48), 1,726 (1,20), 1,731 (1,26), 1,755 (2,03), 1,760 (2,01), 1,784 (1,08), 2,107 (16,00), 2,518 (4,46), 2,523 (2,86), 2,693 (1,89), 2,722 (1,75), 2,833 (0,83), 2,838 (0,84), 2,857 (3,36), 2,874 (2,70), 2,922	Intermediario 100 GP H Condiciones C 34 mg, 26% de rendimiento, 98% de pureza

		(2,88), 2,938 (4,05), 2,945 (1,50), 2,957 (1,00), 2,963 (0,95), 3,195 (1,70), 3,200 (0,90), 3,219 (2,96), 3,224 (2,21), 3,235 (2,11), 3,249 (3,49), 3,262 (1,97), 3,278 (1,35), 3,297 (1,04), 3,423 (0,65), 3,429 (0,77), 3,449 (1,49), 3,455 (1,58), 3,476 (1,27), 3,483 (1,24), 3,524 (1,11), 3,530 (1,24), 3,552 (1,52), 3,559 (1,56), 3,579 (0,65), 3,585 (1,06), 3,620 (2,01), 3,626 (1,25), 3,643 (2,01), 3,658 (0,41), 3,665 (0,47), 3,694 (1,66), 3,700 (1,40), 3,723 (2,86), 3,728 (2,43), 3,752 (1,20), 3,922 (3,95), 3,940 (3,90), 7,530 (5,61), 8,719 (0,92), 8,734 (1,94), 8,748 (0,92). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 481 $[M–H]^–$	
310	 2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,008 (2,45), 0,018 (8,53), 0,022 (8,17), 0,030 (8,93), 0,034 (8,25), 0,044 (2,80), 0,399 (2,88), 0,409 (7,44), 0,414 (7,53), 0,419 (4,02), 0,424 (3,86), 0,429 (8,04), 0,433 (7,65), 0,444 (2,73), 0,754 (0,91), 0,766 (1,65), 0,769 (1,69), 0,773 (1,71), 0,786 (2,66), 0,798 (1,62), 0,802 (1,66), 1,154 (1,18), 1,176 (3,03), 1,183 (3,27), 1,206 (3,78), 1,214 (3,44), 1,236 (2,08), 1,459 (4,33), 1,487 (3,49), 1,498 (3,93), 1,688 (1,15), 1,706 (1,50), 1,715 (1,76), 1,724 (1,43), 1,743 (1,05), 1,797 (3,01), 1,822 (5,28), 1,850 (2,85), 2,107 (13,10), 2,123 (12,96), 2,337 (1,20), 2,518 (15,59), 2,523 (10,22), 2,678 (1,32), 2,836 (2,35), 2,840 (2,42), 2,859 (9,17), 2,877 (7,59), 2,897 (5,05), 2,924 (12,16), 2,940 (11,91), 2,947 (4,28), 2,959 (2,82), 2,964 (2,64), 3,186 (1,11), 3,195 (4,67), 3,200 (2,41), 3,220 (8,23), 3,224 (6,27), 3,235 (5,64), 3,249 (9,88), 3,262 (5,36), 3,278 (3,91), 3,297 (3,72), 3,423 (2,04), 3,429 (2,33), 3,450 (4,20), 3,456 (4,52), 3,477 (3,71), 3,483 (3,53), 3,524 (3,09), 3,530 (3,42), 3,552 (4,24), 3,559 (4,32), 3,579 (1,83), 3,585 (3,03), 3,605 (1,68), 3,620 (5,53), 3,627 (3,43), 3,643 (5,60), 3,659 (1,15), 3,665 (1,25), 3,694 (4,62), 3,700 (3,88), 3,723 (7,84), 3,729 (6,64), 3,752 (3,36), 3,928 (10,11), 3,945 (9,91), 7,526 (16,00), 8,546 (0,78), 8,720 (2,45), 8,734 (5,25), 8,749 (2,45). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 521 $[M–H]^–$	Intermediario 98 GP H Condiciones C 10 mg, 52% de rendimiento, 95% de pureza

311	 2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,914 (0,63), 0,937 (6,72), 0,955 (16,00), 0,973 (6,90), 1,123 (0,49), 1,133 (0,58), 1,154 (1,48), 1,163 (1,59), 1,185 (1,83), 1,192 (1,66), 1,215 (0,81), 1,224 (0,72), 1,457 (2,10), 1,484 (1,70), 1,508 (0,80), 1,538 (0,89), 1,541 (0,85), 1,550 (0,74), 1,554 (0,83), 1,558 (1,28), 1,566 (1,19), 1,574 (0,99), 1,583 (0,80), 1,588 (1,11), 1,604 (0,71), 1,689 (0,69), 1,708 (0,83), 1,717 (1,09), 1,729 (1,95), 1,734 (2,09), 1,757 (3,15), 1,762 (3,03), 1,772 (1,22), 1,787 (2,54), 1,792 (2,56), 1,808 (2,49), 1,826 (2,43), 1,844 (1,60), 1,859 (1,32), 1,864 (0,77), 1,869 (0,94), 1,876 (1,05), 1,881 (0,94), 1,888 (1,25), 1,898 (0,80), 1,902 (0,92), 1,905 (0,93), 1,909 (0,87), 1,919 (0,69), 1,926 (0,65), 1,940 (0,41), 2,231 (1,89), 2,249 (6,31), 2,266 (6,22), 2,284 (1,75), 2,337 (0,67), 2,518 (7,15), 2,523 (4,76), 2,678 (0,73), 2,796 (2,41), 2,825 (2,37), 2,832 (2,28), 2,857 (4,68), 2,874 (3,71), 2,917 (3,97), 2,919 (3,94), 2,935 (5,65), 2,942 (1,93), 2,954 (1,36), 2,960 (1,29), 3,252 (3,84), 3,267 (7,41), 3,282 (4,34), 3,596 (0,90), 3,612 (1,83), 3,615 (2,01), 3,633 (2,38), 3,650 (1,37), 3,739 (1,21), 3,754 (2,12), 3,756 (2,19), 3,759 (1,53), 3,772 (2,06), 3,775 (1,85), 3,776 (1,59), 3,792 (1,25), 3,921 (5,52), 3,939 (5,69), 3,949 (3,19), 3,965 (1,88), 3,980 (0,46), 7,436 (0,48), 7,523 (7,83), 8,682 (1,24), 8,696 (2,61), 8,711 (1,22). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 479 $[M–H]^-$	Intermediario 99 GP H Condiciones C 1,4 mg, 14% de rendimiento, 95% de pureza
312	 N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,914 (0,41), 0,938 (4,08), 0,956 (9,64), 0,973 (4,17), 1,163 (0,99), 1,185 (1,12), 1,224 (0,49), 1,457 (1,33), 1,495 (4,36), 1,735 (1,32), 1,758 (1,84), 1,788 (0,89), 2,232 (1,17), 2,249 (3,87), 2,267 (3,69), 2,285 (1,09), 2,327 (4,41), 2,331 (3,13), 2,336 (1,40), 2,518 (16,00), 2,523 (10,47), 2,540 (3,30), 2,673 (3,04), 2,678 (1,37), 2,797 (1,49), 2,826 (1,46), 2,834 (1,38), 2,858 (2,88), 2,876 (2,21), 2,924 (2,42), 2,940 (3,44), 2,959 (0,82), 2,964 (0,80), 3,195 (1,56), 3,219 (2,64), 3,224 (2,06), 3,234 (1,93), 3,249 (3,35), 3,262 (2,04), 3,278 (1,98), 3,423 (1,08), 3,429 (1,15), 3,450 (1,61), 3,456 (1,65), 3,477 (1,32), 3,483 (1,31), 3,524 (1,08), 3,530 (1,23), 3,552 (1,42), 3,559	Intermediario 99 GP H Condiciones C 2,2 mg, 21% de rendimiento, 95% de pureza

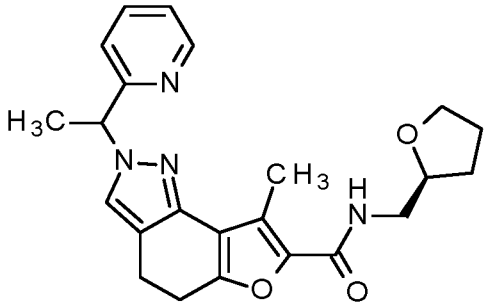
		(1,47), 3,579 (0,66), 3,585 (1,03), 3,620 (1,79), 3,643 (1,76), 3,693 (1,46), 3,700 (1,21), 3,723 (2,49), 3,752 (1,09), 3,923 (3,27), 3,941 (3,22), 7,526 (4,95), 8,719 (0,74), 8,734 (1,56), 8,749 (0,79). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 495 $[M–H]^-$	

313	 2,5–anhidro–1,3,4–trideoxi–1–{[(4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carbonil]amino}–4–metilpentitol (mezcla de isómeros cis/trans)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,99 (d, 3H), 1,16 (dt, 1H), 1,28 (d, 3H), 2,12 (dt, 1H), 2,19–2,30 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,13–3,22 (m, 1H), 3,23–3,28 (m, 2H), 3,29–3,32 (m, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,51–3,58 (m, 1H), 3,62 (br d, 1H), 3,71–3,76 (m, 2H), 3,76–3,81 (m, 1H), 3,81–3,90 (m, 1H), 3,98 (dq, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,67–8,76 (m, 1H), 1H bajo DMSO. LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 47 mg, 40% de rendimiento, 96% de pureza
314	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1–metil–1H–imidazol–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,28 (d, 3H), 2,59 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,12–3,21 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,63 (d, 1H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,81–3,89 (m, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 4,27 (dd, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,93 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 17 mg, 27% de rendimiento, 97% de pureza
315	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,29 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,14–3,23 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,40–3,47 (m, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,63 (br d, 1H), 3,74 (dt, 2H), 3,82–3,89 (m, 1H), 4,04–4,17 (m, 2H), 4,48 (d, 2H), 7,09–7,12 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 9,28 (t, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 31 mg, 47% de rendimiento, 95% de pureza

316	 (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–tiazol–5–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,28 (d, 3H), 2,61 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,18 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,39–3,47 (m, 1H), 3,50–3,58 (m, 1H), 3,62 (br d, 1H), 3,74 (dt, 2H), 3,81–3,88 (m, 1H), 4,03–4,15 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,40 (t, 1H) LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$	Intermediario 79 GP G Condiciones A 40 mg, 61% de rendimiento, 97% de pureza

Ejemplo 317:

8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[(1±)–1–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

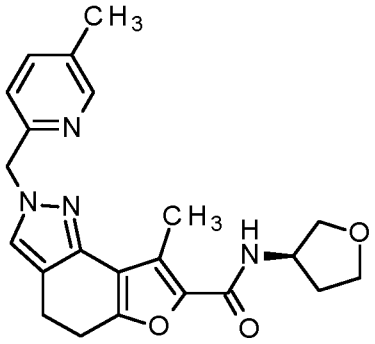


De acuerdo con GP C (condiciones A), 8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (30,0 mg, 99,6 µmol, intermediario 43) junto con (1±)–1–(piridin–2–il)etan–1–ol (14,7 mg, 119 µmol; CAS–RN:[18728–61–5]) se disolvió bajo atmósfera de nitrógeno en tolueno (1 ml). Se agregó tri–n–butilfosfina (40 µl, 160 µmol; CAS–RN:[998–40–3]) y TMAD (27,4 mg, 159 µmol; CAS–RN:[10465–78–8]) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La reacción se diluyó con agua y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente C). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 20,4 mg (49% de rendimiento, 98% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,52–1,62 (m, 1H), 1,84–1,92 (m, 3H), 1,82 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,84–2,92 (m, 4H), 3,18–3,27 (m, 2H), 3,56–3,67 (m, 1H), 3,76 (td, 1H), 3,94 (quin, 1H), 5,61 (q, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,49–8,57 (m, 1H).

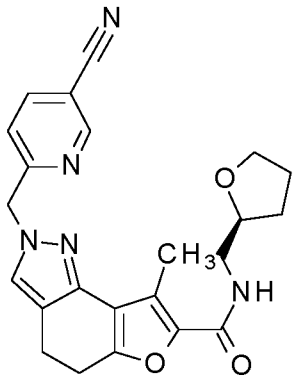
LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 317, se preparó el siguiente ejemplo a partir de los correspondientes intermediarios.

318	 8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(3R)–oxolan–3–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida	1H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,87–1,97 (m, 1H), 2,02–2,14 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,52–2,53 (m, 1H), 2,84–2,92 (m, 4H), 3,53 (dd, 1H), 3,69 (td, 1H), 3,78–3,88 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,56–7,59 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,33–8,39 (m, 1H). LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 391 $[M–H]^-$	Intermediario 92 y CAS–RN:[22940–71–2] 19,6 mg (26% de rendimiento, 91% de pureza)

Ejemplo 319:

2–[(5–cianopiridin–2–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



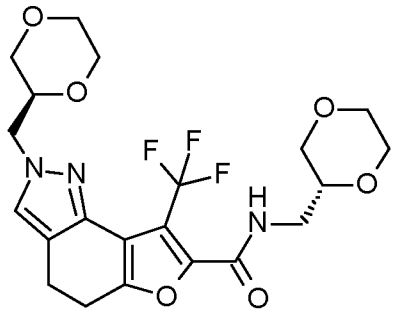
8–Metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–1H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida (Intermediario 43, 1,00 eq., 100 mg, 332 µmol), 6–bromometil–nicotinonitrilo (CAS Nro. [158626–15–4], 1,5 eq., 98,1 mg, 498 µmol), DMAP (CAS Nro. [1122–58–3], 0,025 eq., 1,01 mg, 8,30 µmol) y carbonato de potasio (CAS Nro. [584–08–7], 15 eq., 688 mg, 4,98 mmol) se agregaron a acetato de etilo (5 ml) y se agitaron a 70 °C durante 18 h bajo nitrógeno. Luego de enfriar hasta RT, se agregó 6–clorometil–nicotinonitrilo (CAS Nro. [83640–36–2], 1,5 eq., 76,0 mg, 498 µmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se agregó más carbonato de potasio (CAS Nro. [584–08–7], 15,0 eq., 688 mg, 4,98 mmol) y se agitó a 70 °C durante 18 h. Luego de enfriar hasta RT, se agregó carbonato de cesio (CAS Nro. [534–17–8], 5,00 eq., 541 mg, 1,66 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 70 °C durante 18 h. Luego de enfriar hasta RT, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, condición C) seguido por cromatografía en columna (SiO_2, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (21,0 mg, 13% de rendimiento).

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,698 (0,75), 0,771 (0,65), 0,851 (0,72), 0,868 (0,94), 0,887 (0,73), 0,906 (1,21), 0,924 (0,63), 1,162 (2,03), 1,232 (2,59), 1,256 (1,73), 1,296 (1,06), 1,332 (0,88), 1,348 (0,65), 1,548 (0,58), 1,565 (0,76), 1,581 (0,66), 1,609 (0,45), 1,779 (0,70), 1,795 (1,22), 1,812 (1,38), 1,830 (1,32), 1,841 (0,82), 1,858 (0,91), 1,875 (0,60), 2,074 (1,80), 2,428 (16,00), 2,518 (15,89), 2,523 (10,87), 2,901 (8,84), 2,908 (3,38), 3,210 (1,04), 3,215 (1,09), 3,226 (1,99), 3,230 (1,95), 3,241 (1,12), 3,245 (1,21), 3,582 (0,43), 3,601 (0,89), 3,618 (1,26), 3,636 (0,68), 3,731 (0,59), 3,749 (1,11), 3,766 (0,96), 3,783 (0,64), 3,926 (0,98), 3,942 (1,47), 3,957 (0,91), 5,513 (5,98), 7,195 (1,92), 7,214 (2,05), 7,674 (5,03), 7,976 (0,67), 7,991 (1,47), 8,006 (0,70), 8,089 (1,92), 8,276 (2,08), 8,282 (2,16), 8,297 (2,00), 8,302 (1,90), 8,998 (2,16), 9,000 (2,28), 9,003 (2,23), 9,006 (1,96).

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 320:

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



Ácido 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 69, 1,00 eq., 10,1 g, 27,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (110 ml) bajo argón, se agregó HATU (1,15 eq., 11,8 g, 31,2 mmol) y DIPEA (3,0 eq., 14,1 ml, 81 mmol), y la mezcla resultante se agitó por unos minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó (R)–(1,4–dioxan–2–il)metanamina clorhidrato (1,1 eq., 4,58 g, 29,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y las correspondientes capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica resultante se filtró a través de un papel de filtro y se concentró bajo presión reducida. Se produjo la precipitación y los sólidos blancos resultantes se recolectaron bajo succión y se lavaron con acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (9,7 g, 76% de rendimiento) luego del secado en un evaporador giratorio a 50 °C al vacío.

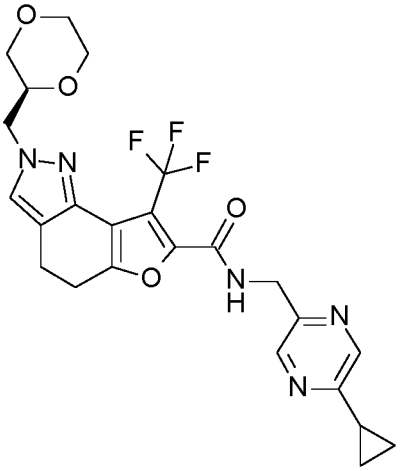
^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,83–2,89 (m, 2H), 2,92–2,98 (m, 2H), 3,19–3,31 (m, 4H), 3,40–3,49 (m, 2H), 3,50–3,59 (m, 2H), 3,60–3,68 (m, 3H), 3,69–3,77 (m, 4H), 3,79–3,83 (m, 1H), 4,05–4,15 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,75 (t, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

$[\alpha]_D^{20}$ = –11,07 ° (c=1, DMSO)

Ejemplo 321:

N–[(5–ciclopropilpirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



Ácido 2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 69, 1,00 eq., 60 mg, 0,16 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,1 ml) bajo argón, y se agregó HATU (1,5 eq., 92 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (3,0 eq., 84 µL, 0,48 mmol), y la mezcla resultante se agitó por unos minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó (5–ciclopropilpirazin–2–il)metanamina (2,0 eq., 48 mg, 0,32 mmol) y se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y las correspondientes capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la fase orgánica

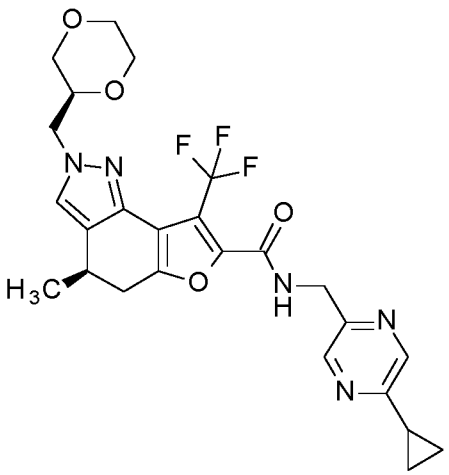
resultante se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 24,7 mg (29% de rendimiento, 95% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,90 – 0,94 (m, 2H) 1,00 – 1,05 (m, 2H) 2,16 – 2,22 (m, 1H) 2,85 – 2,89 (m, 2H) 2,94 – 2,98 (m, 2H) 3,24 – 3,29 (m, 1H) 3,41 – 3,47 (m, 1H) 3,51 – 3,56 (m, 1H) 3,61 – 3,64 (m, 1H) 3,71 – 3,77 (m, 2H) 3,79 – 3,86 (m, 1H) 4,05 – 4,15 (m, 2H) 4,51 – 4,52 (m, 2H) 7,52 (s, 1H) 8,41 – 8,42 (m, 1H) 8,56 – 8,57 (m, 1H) 9,28 – 9,31 (m, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 322:

(4R o 4S)–N–[(5–ciclopropilpirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



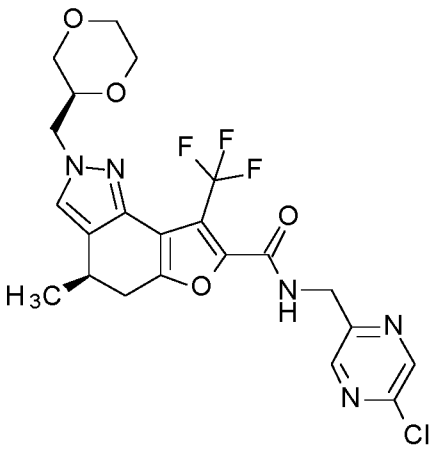
Ácido (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 79, 1,00 eq., 60 mg, 0,15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) bajo argón, se agregó HATU (1,5 eq., 88 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (3,0 eq., 81 µL, 0,47 mmol), y la mezcla resultante se agitó por unos minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó (5–ciclopropilpirazin–2–il)metanamina (2,0 eq., 46 mg, 0,31 mmol) y se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y las correspondientes capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica resultante se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 15 mg (18% de rendimiento, 95% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,90 – 0,94 (m, 2H) 1,00 – 1,05 (m, 2H) 1,28 – 1,29 (m, 3H) 2,16 – 2,22 (m, 1H) 2,59 – 2,66 (m, 1H) 3,01 – 3,07 (m, 1H) 3,14 – 3,22 (m, 1H) 3,24 – 3,30 (m, 1H) 3,40 – 3,46 (m, 1H) 3,51 – 3,56 (m, 1H) 3,61 – 3,64 (m, 1H) 3,72 – 3,76 (m, 2H) 3,81 – 3,88 (m, 1H) 4,05 – 4,15 (m, 2H) 4,51 – 4,52 (m, 2H) 7,57 (s, 1H) 8,42 – 8,43 (m, 1H) 8,56 – 8,57 (m, 1H) 9,28 – 9,31 (m, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 516 $[M–H]^–$

Ejemplo 323:

(4R o 4S)–N–[(5–cloropirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida



Ácido (4R o 4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxílico (Intermediario 79, 1,00 eq., 60 mg, 0,15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) bajo argón, se agregó HATU (1,5 eq., 88 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (3,0 eq., 81 µL, 0,47 mmol), y la mezcla resultante se agitó por unos minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó (5–cloropirazin–2–il)metanamina (2,0 eq., 45 mg, 0,31 mmol) y se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y las correspondientes capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la fase orgánica resultante se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 4 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento A, gradiente D). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 38,8 mg (49% de rendimiento, 95% de pureza) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,28 – 1,30 (m, 3H) 2,59 – 2,66 (m, 1H) 3,01 – 3,07 (m, 1H) 3,14 – 3,22 (m, 1H) 3,24 – 3,30 (m, 1H) 3,41 – 3,46 (m, 1H) 3,52 – 3,57 (m, 1H) 3,61 – 3,64 (m, 1H) 3,72 – 3,76 (m, 2H) 3,81 – 3,88 (m, 1H) 4,06 – 4,15 (m, 2H) 4,58 – 4,60 (m, 2H) 7,56 – 7,57 (m, 1H) 8,50 – 8,51 (m, 1H) 8,76 – 8,77 (m, 1H) 9,35 – 9,38 (m, 1H)

LC–MS (Procedimiento 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 510 $[M–H]^–$

SECCIÓN EXPERIMENTAL – ENSAYOS BIOLÓGICOS

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en el siguiente ensayo:

Ensayo cAMP HTRF® para la identificación de antagonistas celulares de GPR84

Usando un ensayo basado en Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo (HTRF®) (#62AM5PEJ, Cisbio, Condolet, Francia), se puede detectar la inhibición del receptor de GPR84 acoplado a Gi. Se usaron células CHO–K1 que expresaban establemente el receptor de GPR84 humano (adquiridas de DiscoveRx, actualmente Eurofins) y se trataron con Forskolina (F6886, Sigma, Alemania) para estimular las adenilil ciclasas de membrana y así la formación no específica de cAMP. La activación de GPR84 acoplado a Gi por un agonista natural o de molécula pequeña (por ejemplo, 6–n–octil aminouracilo, interno) da por resultado la inhibición de la formación celular de cAMP, que puede ser liberado nuevamente por antagonistas de este receptor. La detección y cuantificación de los niveles celulares de cAMP en este ensayo HTRF se logra por la interacción entre un trazador de cAMP fluorescente (cAMP–d2) y un anticuerpo anti–cAMP marcado con Eu–criptato. Luego de la excitación a 337 nm, este apareamiento permite la generación de una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) entre los pares y da por resultado emisiones inducidas por FRET a 665 nm y 620 nm, donde la última representa la señal de fondo por el anticuerpo anti–cAMP marcado con Eu–criptato. La señal máxima se obtiene en ausencia de cualquier cAMP celular (sin competencia por la unión del trazador al anticuerpo). Dada la combinación de las propiedades de acoplamiento con Gi de GPR84 y la naturaleza competitiva del sistema de detección, el tratamiento con el agonista debería causar un aumento de la señal de HTRF debido a menores niveles de cAMP. Cualquier disminución de la señal en presencia de forskolina, agonista y compuesto es indicativa de la abrogación mediada por antagonista de la señalización de GPR84.

Para el ensayo, se descongelaron alícuotas congeladas de células CHO–K1 que expresan hGPR84 (preparadas por acCELLerate, Hamburgo, Alemania) y se preparó una suspensión celular (1,67E+06 células/ml) en medio de ensayo (Ham's F12 Nutrient Mix, Thermo Fisher Scientific, Waltham, EE. UU.; 5% suero fetal bovino, Biomol, Hamburgo, Alemania) que contenía cAMP–d2 (dilución 1:20, suministrado con el kit #62AM5PEJ, Cisbio, Condolet, Francia). Luego de la recuperación de las células durante 20 minutos a 37 °C,

se agregó 3 µL/cavidad de suspensión celular que incluía cAMP–d2 a una placa de ensayo predispensada (Greiner Bio–ona, Kremsmuenster, Austria) que contenía 50 nl/cavidad de compuesto de prueba en 100% DMSO o 100% DMSO como control. A esto le siguió un paso de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. El tiempo de estimulación se inició mediante la adición de 2 µL/cavidad de medio de ensayo que contenía 2,5xEC_{80} agonista 6–OAU y 2,5xEC_{90} forskolina (control negativo: 2,5xEC_{90} forskolina en medio de ensayo) y se continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de 3 µL/cavidad de tampón de lisis que contenía anticuerpo cAMP Eu–Criptato (dilución 1:20) (ambos suministrados con el kit #62AM5PEJ, Cisbio, Condolet, Francia). Para permitir completar la lisis, las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente antes de la medición en un lector HTRF, por ejemplo un PHERAstar (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania).

A partir de las emisiones de fluorescencia a 665 nm (FRET) y a 620 nm (señal de fondo de Eu–criptato), se calculó la relación (emisión a 665 nm dividida por emisión a 620 nm x 10000) y se normalizaron los datos (reacción sin compuesto de prueba, solo 100% DMSO = 0% inhibición; todos los demás componentes de ensayo excepto el agonista = 100% inhibición). Para la prueba de respuesta a la dosis en la misma placa de microtitulación, los compuestos se evaluaron a 11 concentraciones diferentes en el rango de 20 µM a 0,07 nM (20 µM, 5,7 µM, 1,6 µM, 0,47 µM, 0,13 µM, 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 y 0,07 nM; serie de dilución preparada antes del ensayo al nivel de las soluciones madre de concentración x 100 veces por diluciones en serie de 1:3,5 en 100% DMSO) en valores duplicados para cada concentración. Los valores de IC_{50} se calcularon por ajuste de 4 parámetros usando un paquete de software comercial (Genedata Screener, Basilea, Suiza).

Los ejemplos se evaluaron en ensayos biológicos seleccionados una o varias veces. Cuando se evaluaron más de una vez, los datos se reportan como valores promedio o como medianas, donde

- el valor promedio, también denominado valor de media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces evaluadas, y
- la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando se orden en forma ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o varias veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o medianas calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Tabla 6: Potencia en el ensayo GPR84 cAMP HTRF®, dada como IC_{50} [µM].

Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]	Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]
1	1,00	31	>20
2	0,078	32	0,15
3	0,24	33–1	1,89
3–1	1,16	33–2	2,89
3–2	0,11	34	0,28
4	1,62	35	0,47
5	1,41	35–1	0,18
6	0,80	35–2	0,77
7	0,15	36	1,72
8	0,21	37	9,50
9	0,19	38	0,70
10	>20	38–1	1,42
11	>20	38–2	3,52
12	2,76	39	0,96
13	1,65	39–1	0,67
14	4,79	39–2	7,05
15	2,00	40	0,67
16	11,2	41	5,42
17	10,1	42	1,53
18	0,097	43	11,1
19–1	0,064	44	0,018
19–2	0,83	45	0,029
20	5,07	46	0,013
21	0,30	47	0,019
22	0,34	48	0,097
23	0,16	49	0,11
24	6,56	50	0,035
25	0,16	50–1	0,11
26	1,19	50–2	0,017
27	17,5	51	0,056
28	4,57	52	0,042
29	0,29	52–1	0,095
30	3,57	52–2	0,016

Tabla 6 (continuación)

Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]	Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]
53	0,032	80	0,057
53–1	0,022	81	0,38
53–2	0,072	82	0,44
54	0,55	83	0,18
55	0,049	84	0,18
55–1	0,34	85	0,26
55–2	0,043	86	0,18
56	0,092	87	0,20
57	0,19	88	0,11
58	0,24	89	0,040
59	0,070	90	0,047
60	0,027	91	0,064
61	0,020	92	0,13
62	0,11	93	0,017
63	0,060	94	0,021
64	0,028	95	0,031
65	0,026	96	0,047
66	0,16	97	0,62
66–1	0,063	98	0,47
66–2	0,66	99	0,21
67	1,81	100	0,31
68	0,17	101	1,54
69	0,75	102	0,76
70	0,077	103	0,17
71	0,36	104	0,18
72	0,24	105	0,072
73	0,14	106	0,077
74	0,16	107	0,035
75	0,060	108	0,058
76	0,065	109	0,011
77	0,17	110	0,010
78	0,19	111	0,14
79	0,058	112	0,32

Tabla 6 (continuación)

Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]	Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]
113	0,091	146	0,047
114	0,20	147	0,13
115	0,027	148	0,035
116	0,028	149	0,010
117	0,055	150	0,011
118	0,024	151	0,009
119	0,028	152	0,012
120	0,051	153	0,24
121	0,067	154	0,27
122	0,061	155	0,013
123	0,12	156	0,009
124	0,18	157	0,18
125	0,051	158	1,55
126	0,039	159	1,96
127	0,17	160	2,54
128	0,11	161	6,52
129	0,055	162	6,74
130	1,29	163	>20
131	0,035	164	0,98
132	0,020	165	0,11
133	0,94	166	0,11
134	0,043	167	0,060
135	0,026	168	0,010
136	0,025	169	0,013
137	0,045	170	0,030
138	0,043	171	3,69
139	0,080	172	12
140	0,083	173	7,07
141	0,70	174	0,097
142	0,67	175	0,061
143	0,077	176	0,118
144	7,39	177	2,60
145	0,11	178	0,092

Tabla 6 (continuación)

Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]	Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]
179	6,41	216	0,006
180	0,210	217	0,006
181	0,102	218	0,009
182	0,168	219	0,007
183	0,213	220	0,018
184	0,447	221	0,008
185	0,551	222	0,020
186	0,063	222–1	0,012
187	0,040	222–2	0,054
188	0,223	223	0,023
189	0,109	223–1	0,012
190	0,238	223–2	0,051
191	0,008	224	0,018
192	0,006	224–1	0,016
193	0,032	224–2	0,154
194	0,030	226	0,016
195	0,029	227	0,024
196	0,182	228	0,038
197	0,098	229	0,089
198	0,094	230	0,881
199	0,079	231	1,39
200	0,111	233	1,12
201	0,080	234	3,47
201–1	0,683	235	1,60
201–2	0,112	236	8,76
202	0,077	237	0,496
203	0,022	238	0,500
210	0,016	239	0,136
211	0,017	240	2,81
212	0,004	242	0,029
213	0,007	243	0,026
214	0,005	244	0,053
215	0,003	245	0,061

Tabla 6 (continuación)

Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]	Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]
246	0,075	273	0,009
247	0,066	274	0,010
248	0,145	275	0,141
249	0,122	276	0,156
250	0,017	277	0,008
251	0,009	278	0,010
252	0,009	279	0,053
253	0,005	280	0,016
254	0,006	281	0,021
254–1	0,010	282	0,010
254–2	0,046	283	0,139
255	0,005	284	0,086
255–1	0,003	285	0,021
255–2	0,016	286	0,011
256	0,014	287	0,010
257	0,025	288	0,101
258	0,005	289	0,801
259	0,005	290	0,004
260	0,024	291	0,005
261	0,063	292	0,006
262	0,195	293	0,007
263	0,013	294	0,008
264	0,013	295	0,008
265	0,238	296	0,009
265–1	0,185	297	0,013
265–2	1,21	298	0,009
266	0,607	299	0,024
267	0,057	300	0,322
268	0,038	301	0,723
269	0,027	302	1,51
270	0,192	303	0,006
271	0,026	304	0,013
272	0,042	305	0,016

Tabla 6 (continuación)

Ejemplo	GPR84 IC_{50} [µM]
306	0,027
307	0,062
308	0,151
309	0,154
310	0,197
311	0,202
312	0,760
313	0,021
314	0,040
315	0,266
316	0,374
317	0,578
318	8,31
319	1,12
320	0,012
321	0,003
322	0,002
323	0,003

La adecuación de los compuestos de la presente invención para el tratamiento del PCOS y sus síntomas asociados, así como de los trastornos por dolor, puede demostrarse en los siguientes modelos en animales:

Ensayo *in vivo* 1: ligando GPR84 y caracterización de antagonista en un modelo de PCOS

La eficacia del Ejemplo 3–2 *in vivo* en el tratamiento del POCS se midió con el modelo de PCOS en ratas inducido por DHT. Se dividen aleatoriamente ratas Han–Wistar de tres semanas de vida en tres grupos experimentales [control (n =10), DHT (n=10), y DHT plus Ejemplo 3–2 (n=10)] y se les implanta s.c. gránulos de liberación continua de DHT durante 60 días (80 µg/d, Bayer AG, Alemania). Se eligió la dosis de DHT para imitar el estado hiperandrogénico en mujeres con PCOS. Los animales de control recibieron gránulos idénticos que carecían de la molécula de DHT bioactiva. Los animales recibieron un alimento estándar, el cual fue reemplazado por una dieta rica en grasas solo durante la semana anterior. Las ratas fueron pesadas dos veces por semana a partir de los 21 días de vida. El estudio se dio por terminado después de haber administrado el fármaco durante 26 días. En el Ejemplo 3–2, los animales tratados aumentaron menos de peso en comparación con los animales de control no tratados. El análisis estadístico se realizó con un análisis de varianza de una sola vía, seguido de una prueba de comparación múltiple de Bonferroni, realizada en grupos controlados con vehículo mediante el software GraphPad PRISM, *p<0,05.

Tabla 7: Eficacia del antagonista GPR84 en el modelo de PCOS en ratas inducido por DHT

Ejemplo	**mg/kg** **p.o.: dosis matinal** **s.c.: dosis nocturna**	**Peso relativo vs. Control con vehículo**
Vehículo	Vehículo	100 %
Vehículo DHT	Vehículo	111 %
DHT – Ejemplo 3–2	p.o.: 60 mg/kg en PEG400/H_2O s.c.: 60 mg/kg en benzoato de bencilo/aceite de castor (1:9)	103 % * (grupo significativo vs. grupo con vehículo DHT)

Ensayo *in vivo* 2: Efectos del Ejemplo 3–2 en el modelo de dolor inducido por el CFA

La eficacia del Ejemplo 3–2 *in vivo* de dolor inflamatorio se midió en las patas inflamadas después de la administración del adyuvante de Freund completo (CFA) (24 horas) en el modelo de carga dinámica (DWB). Aplicando un contexto preventivo, se investigaron los efectos del tratamiento preventivo repetido con el Ejemplo 3–2 de dolor seguido de la administración oral repetida (3 veces) en el modelo de inflamación en ratones inducida por el CFA. El Ejemplo 3–2 del antagonista GPR84 (20 o 60 mg/kg, 3 dosis) se administró 2 horas antes de la inyección del CFA y entre 6 a 8 horas después el día 0. Pasadas 24 horas después de la aplicación del CFA, la tercera dosis del Ejemplo 3–2 se administró 2 horas antes de la prueba DWB. El análisis estadístico se realizó con un análisis de varianza de una sola vía, seguido de la prueba de comparación múltiple de Bonferroni, realizada en grupos controlados con vehículo mediante el software GraphPad PRISM software, *p<0,05.

Tabla 8: Efectos del antagonista GPR84 en el modelo de dolor inducido por el CFA

Ejemplo	**mg/kg** **p.o.**	**Distribución del peso (% peso en la pata inyectada) media +/– SD**
Vehículo		43 +/– 20
Ejemplo 3–2	3x 20 mg	60 +/– 21 (grupo no significativo vs. grupo con vehículo)
Ejemplo 3–2	3x 60 mg	83 +/– 18 (grupo significativo vs. grupo con vehículo)

La actividad *in vivo* de los compuestos de la presente invención puede demostrarse en los siguientes ensayos:

Ensayo *in vivo* 3: Efectos en el modelo de fibrosis renal (UUO)

El efecto antifibrótico de los ejemplos se evalúa en el modelo de fibrosis renal. El estudio se realiza en ratas macho Sprague Dawley (edad: 7–8 semanas) que pueden obtenerse en los laboratorios Charles River. Se anestesia a las ratas mediante inhalación continua de isoflurano, y se expone el uréter izquierdo realizando una incisión en la zona media del abdomen. Se obstruye el uréter mediante una ligadura en dos puntos con suturas de seda. Las ratas operadas con SHAM (n=6) son sometidas al mismo procedimiento, excepto por la obstrucción del uréter izquierdo.

Las ratas se dividen aleatoriamente en tres grupos (n = 12 cada grupo) y se les administra una dosis dos veces por día con el vehículo y el compuesto ejemplo, comenzando directamente después de la UUO (obstrucción ureteral unilateral). Nueve días después de la cirugía, se recolectan muestras de sangre, así como los riñones, aplicando sedación terminal. Después de la centrifugación de las muestras de sangre, se aísla el suero. Se evalúan los niveles de osteopontina en el suero mediante el Sistema de Inmunoensayo Automático Ella, según el protocolo de los fabricantes. Los riñones se dividen en dos partes. Una parte se congela de manera instantánea en nitrógeno líquido para el análisis del ARN. La otra parte se guarda en fijador de Davidson para preparar las secciones histológicas. Se aísla el ARN total de las partes de los riñones recolectados. El tejido del riñón se homogeniza, y se obtiene el ARN y se lo transcribe en el ADNc. Usando la PCR en tiempo real TaqMan, se analiza la expresión renal del ARNm de los marcadores inflamatorios y fibróticos en los tejidos del riñón. Para la evaluación de la fibrosis a nivel proteico, las secciones de tejido preservado en parafina se tiñen con alfa actinina de músculo liso (αSMA) y con las tinciones de colágeno Sirius Red/Fast Green, aplicando los procedimientos estándar.

Las mediciones cuantitativas de la alfa actinina de músculo liso (αSMA) positiva, así como las áreas positivas de Sirius Red (colágeno) en los riñones, se obtienen mediante análisis de imágenes por computadora usando el microscopio Axio Scan Z1 (Zeiss) y el software Zen.

Todos los datos están expresados como medias ± S.D. Las diferencias entre grupos se analizan mediante el ANOVA de una sola vía con las correcciones de comparaciones múltiples de Dunnett. La significación estadística se define como $p<0,05$.

***Ensayo in vivo* 4: Efectos en la fibrosis pulmonar inducida por sílice**

Los efectos antifibróticos y antiinflamatorios de los ejemplos se evalúan en el modelo de fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones, en un entorno de tratamiento terapéutico.

Se adquieren ratones machos adultos C57BL/6JR (18–20 g; 9 semanas de vida) a Janvier Labs, Alemania. Los ratones son anestesiados en una cámara con isoflurano (3% v/v) y se les aplica 2,5 mg de sílice cristalina fina DQ12 disuelta en 70 µl de solución salina estéril amortiguada con fosfato estéril por vía intratraqueal. Los animales de control reciben el mismo volumen de solución salina amortiguada con fosfato. A partir del día 10 posterior a la instilación con sílice, los animales reciben los ejemplos del antagonista GPR84 (p.o. bid) o sal de nintedanib etanosulfonato (60 mg/kg p.o. bid) durante los 20 días siguientes. Al cabo de 30 días posteriores a la instilación con sílice, los ratones son anestesiados con una inyección intraperitoneal de ketamina/medetomidina (50 mg/kg y 0,33 mg/kg i.p.) combinada con una inyección subcutánea de temgesic (0,06 mg/kg s.c.), y se toman muestra de plasma EDTA para la determinación farmacocinética de los niveles de plasma de los ejemplos y para la determinación de los biomarcadores. Después de la exanguinación, se coloca una cánula en la tráquea y se efectúan tres lavajes de los pulmones de los animales (fluido de lavado broncoalveolar, BALF), usando 0,5 ml de PBS helado cada vez. Luego los pulmones se extirpan, se pesan y se congelan de inmediato en hielo seco para el análisis de biomarcadores. Se determinan las citocinas mediante el sistema matricial de citocinas Bio–Plex (BIORAD), procolágeno Iα1 con una prueba ELISA (R&D Systems) e hidroxiprolina con HPLC (Waters). 13,14–dihidro–15keto–PGF2α se mide con una prueba ELISA (Cayman).

Los datos se presentan con las medias ± SEM basadas en 12 animales por grupo. Los análisis estadísticos se realizan mediante una prueba t de Student para muestras no apareadas. Los valores $P < 0,05$ se consideran significativos.

Ensayo *in vivo* 5: Efectos en el modelo con ratones de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

Los compuestos de ejemplo se evalúan en otro modelo preclínico de fibrosis pulmonar. El estudio se realiza en ratones macho C57BL/6N (8 semanas de vida al llegar) suministrados por los laboratorios Charles River, Alemania. Al menos un día antes de iniciar el experimento, todos los animales se dividen de manera aleatoria en 11 grupos (n=7–12 por grupo). Dos veces por día, se les aplica una dosis (p.o.) del vehículo, Nintedanib y compuestos de ejemplo, desde el día 7 hasta el día 20 (grupo 1–6) o desde el día 20 hasta el día 34 (grupo 7–11).

Se administra bleomicina por vía intranasal, con una dosis de 1 mg/kg a todos los animales en grupos de 2–11 el D0. Antes de la administración intranasal, se anestesia a los ratones por vía intraperitoneal con una combinación de ketamina y xilazina.

Se realiza un análisis clínico de los animales dos veces por día. Se los pesa el D0 y el D1; a partir del D4, se los pesa todos los días hasta el D34. Los días 21 y 34, después de aplicar la anestesia, se toman muestras de sangre (excepto del grupo 1) de los grupos 2–6 y 7–11 respectivamente. Los días 21 y 34, se toman muestran de pulmón de los grupos 1–6 y 7–11, respectivamente. Se extirpan los pulmones abriendo el tórax con cuidado y cortando en ambos lados del esternón y las costillas, y luego recortando. Se pesan los pulmones por separado usando una balanza analítica precisa, y se registran los valores. Se colocan los pulmones en frascos marcados

con formalina amortiguada al 10% para su posterior valoración histopatológica (puntaje Ashcroft/Matsuse, cuantificación de colágeno I).

Se procesan los datos para la evaluación del peso corporal y pulmonar en una planilla de Excel MS. Se llevan a cabo el análisis estadístico y la presentación gráfica con el software Graphpad Prism (versión 8.1.1.). Se utiliza un ANOVA de una sola vía o la prueba de Mann–Whitney. Se utiliza el análisis de efectos combinados para los cambios de peso corporal. Las diferencias entre los grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p<0,05$.

Para la evaluación histopatológica, se los pulmones completos se introducen en parafina y se tiñen de acuerdo con el Tricromo de Crossman (Gray P. The Microtomist's Formulary and Guide. Publicado por Robert E. Krieger Publishing Co.). Los cambios histológicos pulmonares se evalúan mediante la modificación del puntaje de Ashcroft efectuada por Matsuse (Ashcroft H *et al*. J Clin Pathol (1988) 41:467–70; Matsuse T *et al*. Eur Respir J (1999) 13:71–77).

La inmunohistoquímica para el colágeno se realiza mediante el anticuerpo anticolágeno 1A1 (COL1A1). La recuperación antigénica se realiza usando Bloxall pH 9 (módulo PT Link, DAKO). Los frotis se incuban con un anticuerpo anti–COL1A1 primario policlonal de conejo durante 1 hora (1:2000), y luego se usa un kit de detección ImmPRESS (Vector) (Autostainer Link48, DAKO). Se evalúa el nivel de deposición de colágeno 1A1 (COL1A1) *de novo* mediante un software de análisis de imágenes (Calopix software, TRIBVN, Francia).

El análisis estadístico y la presentación gráfica se realizan mediante el software GraphPad Prism (versión 8.1.1). Se emplea la prueba de Mann–Whitney. Las diferencias entre los grupos se consideran estadísticamente significativas cuando $p<0,05$.

Ensayo *in vivo* 6: Efectos en el modelo de insuficiencia renal (ZSF1)

Los efectos de protección de los compuestos de ejemplo se evalúan en ratas ZSF1, un modelo de enfermedad renal.

Se usa un total de 45 ratas macho ZSF1 obesas y 30 crías normales de la misma camada (Charles River) en el estudio. A las 14 semanas de vida, los animales se asignan a uno de los 5 grupos experimentales: los animales de control normales no reciben tratamiento con fármacos durante 12 semanas (grupo norm–ZSF1); los animales de control obesos reciben tratamiento con vehículo durante 12 semanas (grupo norm–vehículo); los animales obesos reciben tratamiento con vehículo durante 12 semanas (grupo ob–vehículo); los animales obesos reciben enalaprilo en agua potable (por día) durante 12 semanas (grupo ob–enalaprilo); o los animales obesos reciben compuestos de ejemplo durante 12 semanas (ob–GPR84).

Los estudios de jaula metabólica se realizan en las semanas 0, 4, 8 y 12 del tratamiento. Se recolecta orina del período de medición y se la almacena a –80°C para medir creatinina, proteína total en orina, albúmina y glucosa. Las muestras de plasma se analizan para medir triglicéridos, colesterol y ácidos grasos no esterificados.

Los riñones se dividen en dos partes. Una parte se congela de inmediato en nitrógeno líquido para el análisis del ARN. La otra parte se guarda en fijador de Davidson para preparar las secciones histológicas. El ARN total se separa de las partes de riñón recolectadas. El tejido del riñón se homogeniza, y el ARN se extrae y se transcribe al ADNc. Con una PCR en tiempo real TaqMan, se analiza la expresión renal ARNm de los marcadores inflamatorios y fibróticos en los tejidos del riñón. Para evaluar la fibrosis a nivel proteico, se tiñen secciones de tejido preservadas en parafina con alfa actina de músculo liso (αSMA) y con las tinciones de colágeno Sirius Red/Fast Green aplicando los procedimientos estándar.

Las mediciones cuantitativas de la alfa actinina de músculo liso (αSMA) positiva, así como las áreas positivas de Sirius Red (colágeno) en los riñones, se obtienen mediante análisis de imágenes por computadora usando el microscopio Axio Scan Z1 (Zeiss) y el software Zen.

Ensayo *in vivo* 7: Caracterización del antagonista y el ligando GPR84 en el modelo HFD–PCOS

La eficacia de los compuestos de ejemplo *in vivo* en el tratamiento del POCS se mide con el modelo en ratas de PCOS inducido por DHT, que incluye una dieta rica en grasas. Se dividen ratas Han–Wistar de 15 semanas de vida en grupos experimentales [DHT (n=10), y se implantan compuestos de ejemplo con DHT plus (n=10)] gránulos de liberación continua de DHT durante 60 días (80µg/d, Bayer AG, Alemania). Se selecciona la dosis de DHT para imitar el estado hiperandrogénico de mujeres con PCOS. Los animales de control reciben gránulos idénticos que carecen de la molécula de DHT bioactiva. Los animales reciben una dieta rica en grasas (RD12492). Las ratas son pesadas dos veces por semana. El estudio se da por terminado luego de administrar el fármaco durante 28 días. Se analiza el perfil metabólico, fibrótico e inflamatorio, lo que incluye los niveles de insulina y la relación adiponectina/leptina en comparación con los animales de control no tratados. Se miden la insulina plasmática, la adiponectina y la leptina con MSD

(mesoescala). El análisis estadístico se realiza mediante la prueba T para muestras no pareadas y la prueba de Grubbs para identificar valores atípicos, para lo cual se usa el software GraphPad PRISM, *p<0,05.

Ensayo *in vivo* 8: Efectos en el modelo de dolor inducido por el CFA después de 48 horas

La eficacia de los componentes de ejemplo *in vivo* en el dolor por inflamación se mide en las patas inflamadas después de administrar los adyuvantes de Freund completos (CFA, 50 µl) usando la medición de von Frey después de 48 horas. Se investigan los efectos del tratamiento preventivo repetido con los compuestos de ejemplo en el dolor, luego de la administración repetida en el modelo en ratas (Han Wistar hembra, 8 semanas) con CFA, usando un entorno preventivo. Se administran los compuestos de ejemplo del antagonista GPR84 junto con la primera aplicación, 2 horas antes de la inyección CFA el día 0. Al cabo de las 48 horas posteriores a la aplicación de CFA, se administran los compuestos de ejemplo 2 horas antes de la prueba de von Frey (5 mediciones repetidas). El análisis estadístico se realiza mediante una prueba t para muestras no pareadas y la prueba de Grubbs para identificar valores atípicos, para lo cual se usa el software GraphPad PRISM, *p<0,05.

Ensayo *in vivo* 9: Efectos en el modelo de dolor inducido por oxaliplatino

La eficacia de los compuestos de ejemplo *in vivo* en el dolor inducido por quimioterapia (oxaliplatino; OPNP) se mide en un modelo de dolor neuropático inducido por oxaliplatino en ratas durante 6 semanas.

Para el experimento, se usan ratas macho Sprague Dawley de aproximadamente 9 semanas de vida. Las ratas se dividen en grupos experimentales de manera aleatoria (por ejemplo, n=10). Se induce el dolor mediante la aplicación de oxaliplatino (2 mg/kg) una vez por día durante 5 días. Los compuestos de ejemplo del antagonista GPR84 se administran con la primera aplicación el D1. Las ratas se habitúan a las circunstancias durante 30 minutos antes de iniciar la prueba de comportamiento. Antes del tratamiento, se somete a todos los animales a la prueba de von Frey para la medición de referencia. Para evaluar la alodinia mecánica, se miden los umbrales de retraimiento de pata aplicando los filamentos de von Frey (aumentando los pesos: 0,4, 0,6, 1,4, 2, 4, 6, 8, 15 g) en el centro de la pata trasera derecha. Las pruebas de von Frey se realizan antes de la administración del artículo de prueba (referencia) y una vez por semana, 1 hora, 2 horas y 4 horas después de la dosis hasta finalizar el experimento. El análisis estadístico se realiza con un análisis de varianza de una sola vía, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett en un grupo de control con vehículo, para lo cual se usa el software GraphPad PRISM, *p<0,05.

Ensayo *in vivo* 10: Efectos en el modelo de dolor neuropático inducido por estreptozotocina (STZ)

El estudio evalúa el efecto analgésico de los compuestos de prueba para revertir la neuropatía diabética en el modelo de dolor neuropático inducido por estreptozotocina (STZ). Se induce la diabetes en ratas macho Sprague Dawley administrándoles una dosis de estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg) en el día 0 del estudio. El desarrollo de la diabetes se confirma midiendo los niveles de glucemia en el día 3 del estudio. El día 10, se prueba la sensibilidad de los animales a los filamentos de von Frey, y se incluyen en el estudio a los animales diabéticos (>300 mg/dL) que muestran una disminución en el umbral de fuerza de retiro (umbral de dolor promedio ≤ 15 g para ambas patas traseras). Los animales fueron tratados con los compuestos de ejemplo o con el vehículo del día 5 del estudio (u opcionalmente, del día 10) hasta el día 25. Se comprueba la sensibilidad al dolor mecánico con la prueba de von Frey, que mide el umbral de fuerza de retiro de los animales. El análisis estadístico se realiza con un análisis de varianza de una sola vía, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett en un grupo de control con vehículo, para lo cual se usa el software GraphPad PRISM, *p<0,05.

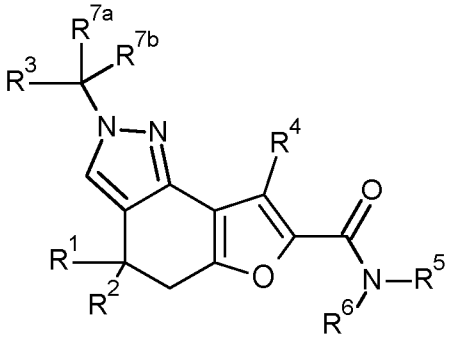
Ensayo *in vivo* 11: Efectos en el modelo en ratas CDAA–HFD NASH

El estudio evalúa el efecto del tratamiento de 8 semanas con compuestos de ejemplo en el puntaje de actividad NAFLD, que incluye la etapa de fibrosis en ratas macho CDAA–HFD. Se suministra una dieta CDAA–HFD a ratas Sprague Dawley de aproximadamente 14 semanas de vida (Gubra, A16092003) durante 4 semanas para inducir fibrosis hepática y durante el transcurso del estudio. Las ratas se dividen en grupos experimentales de manera aleatoria (por ejemplo n=12) (vehículo y compuestos de ejemplo). Los animales se tratan con compuestos de ejemplo o solo con vehículo desde el día 28 del estudio hasta finalizar la semana 14.

Después de la autopsia, se usan las muestras de hígado teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) para calificar según el puntaje NAS y según la etapa de fibrosis, respectivamente, usando los criterios clínicos establecidos por Kleiner *et al*. 2005. El NAS total representa la suma de puntajes de esteatosis, inflamación y abombamiento, y oscila entre 0 y 8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la cual:

R^1 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

R^2 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4 o cicloalquilo–C_3–C_6;

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, cicloalquilo–C_3–C_6, haloalquilo–C_1–C_4, halocicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3) de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3), (heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroaril)–(alquilo–C_1–C_3)–, fenil–(alquilo–C_1–C_3)– o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado con fenilo o heteroarilo, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9, o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene nitrógeno, que opcionalmente contiene un heteroátomo o grupo que contiene heteroátomo adicional seleccionado de O, NH y S, y que puede estar opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o alquilo–C_1–C_4;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o alquilo–C_1–C_4;

R^8 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, cicloalquil–C_3–C_6–(alquilo–C_1–C_3)–, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, haloalcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo– de 5 a 6 miembros, heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3)– de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3 o haloalcoxi–C_1–C_3;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, o heterocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3)– de 5 a 6 miembros;

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4 o fenilo;

R^{13} representa alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4)–, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, cicloalquilo–C_3–C_6 o fenilo, donde dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 está opcionalmente sustituido con alquilo–C_1–C_4 o hidroxi y dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3 o haloalcoxi–C_1–C_3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato o una sal de dicho compuesto, o una mezcla de ellos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^1 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o haloalquilo–C_1–C_4;

R^2 representa hidrógeno o alquilo–C_1–C_4; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R^3 representa cicloalquilo–C_3–C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo, o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4 o cicloalquilo–C_3–C_6;

R^5, R^6 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxialquilo–C_2–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_2–C_4)–, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heteroespirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, heteroespirocicloalquil–(alquilo–C_1–C_3), (heterocicloalquilo fusionado con heteroarilo)–(alquilo–C_1–C_3)–, o heteroaril–(alquilo–C_1–C_3)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9, o

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un 5–membered anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido, una vez con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^8 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, alcoxi–C_1–C_3, cicloalquilo–C_3–C_6, cicloalquil–C_3–C_6–(alquilo–C_1–C_3)–, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa halógeno, ciano, alquilo–C_1–C_4, haloalquilo–C_1–C_4, H_2N–alquilo–C_1–C_4, cicloalquilo–C_3–C_6, R^{10}–O–(C=O)–, oxo, heterocicloalquilo de 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–, fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con halógeno, haloalquilo–C_1–C_4 o alcoxi–C_1–C_3;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_3)–;

R^{12} representa alquilo–C_1–C_4;

R^{13} representa alquilo–C_1–C_4, (alcoxi–C_1–C_4)–(alquilo–C_1–C_4)–, alquilo–C_1–C_4–(C=O)–, cicloalquilo–C_3–C_6 o fenilo, donde dicho grupo cicloalquilo–C_3–C_6 está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxi;

o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato o una sal de dicho compuesto, o una mezcla de ellos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde:

R^1 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo;

R^2 representa hidrógeno o metilo; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R^3 representa ciclopropilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo o heteroarilo, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, o

R^3 representa fenilo, que está opcionalmente sustituido, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^8, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa hidrógeno, metilo, haloalquilo–C_1 o ciclopropilo;

R^5 representa hidrógeno;

R^6 representa metoxi–etilo, heteroarilo de 5 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, heterospirocicloalquil–metilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros–(alquilo–C_1–C_2)–, donde dichos grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo están opcionalmente sustituidos, una o varias veces, independientemente entre sí, con R^9;

R^{7a} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^{7b} representa hidrógeno, deuterio o metilo;

R^8 representa fluoro, cloro, alquilo–C_1–C_2, trifluorometilo, alcoxi–C_1–C_3, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, R^{13}–(C=O)–, R^{10}–O–(C=O)–, R^{11}–NH–(C=O)– o R^{12}–(SO_2)–;

R^9 representa fluoro, cloro, alquilo–C_1–C_3, trifluorometilo, ciclopropilo u oxo;

R^{10} representa alquilo–C_1–C_4 o fenilo–CH_2–;

R^{11} representa heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros–metilo;

R^{12} representa metilo;

R^{13} representa metilo, metoximetilo, etilo–(C=O)–, ciclopropilo o fenilo, donde dicho grupo ciclopropilo está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxi;

o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato o una sal de dicho compuesto, o una mezcla de ellos.

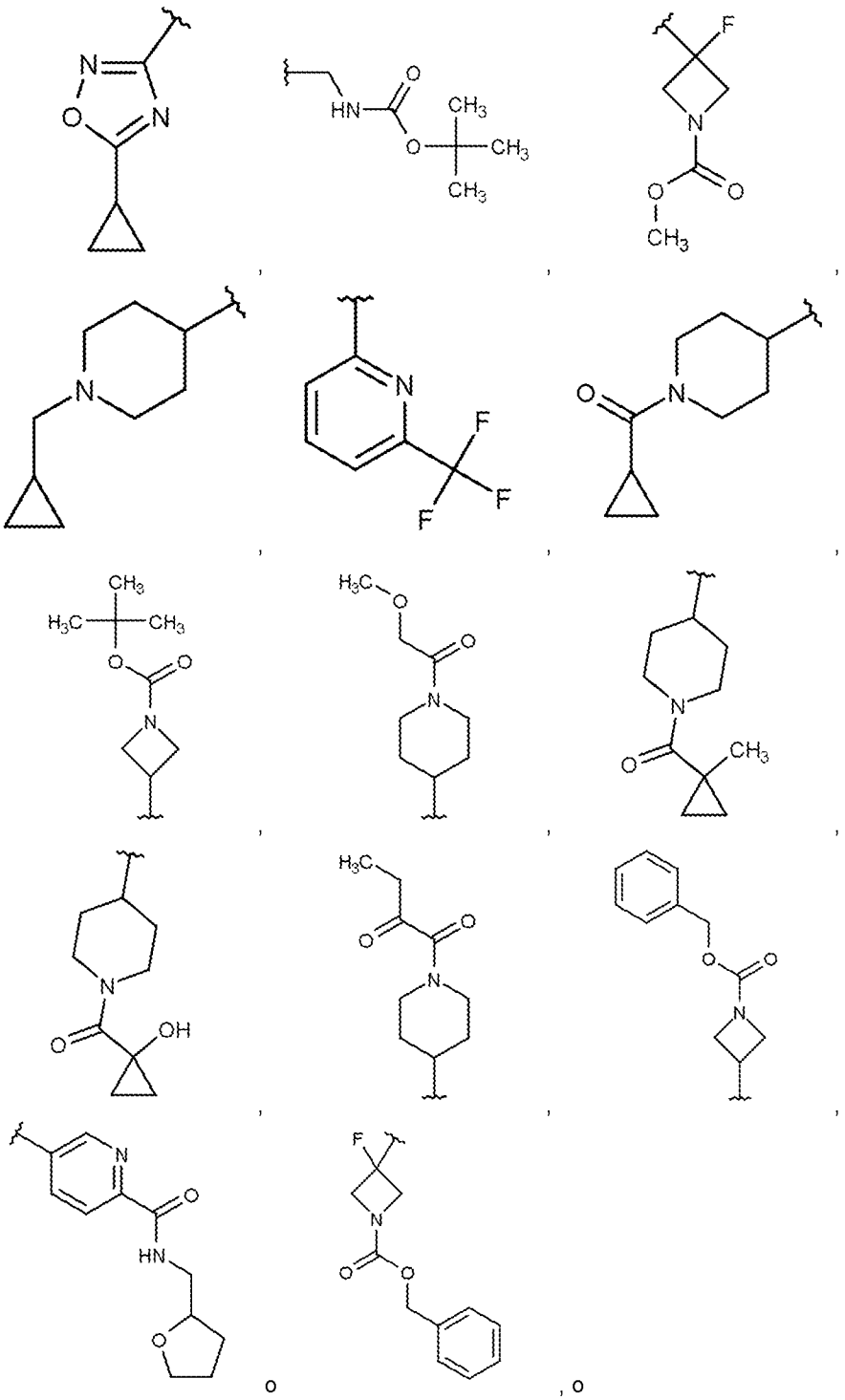
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, donde:

R^1 representa hidrógeno o metilo;

R^2 representa hidrógeno o metilo; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R^3 representa ciclopropilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilo, oxetan–3–ilo, oxolan–3–ilo, oxolan–2–ilo, 3–metiloxetan–3–ilo, 3–fluorooxetan–3–ilo, piridin–4–ilo, piridin–3–ilo, piridin–2–ilo, oxan–4–ilo, 1,4–dioxan–2–ilo, 6–metilpiridin–3–ilo, 5–metilpiridin–2–ilo, 3–metilpiridin–2–ilo, 2–metilpiridin–4–ilo, 6–metilpiridin–2–ilo, 3–cloropiridin–2–ilo, 6–etilpiridin–3–ilo, 1–acetilpiperidin–4–ilo, 3–cloro–5–etoxipiridin–2–ilo, 1–benzoilpiperidin–4–ilo, o un grupo seleccionado de:



o , o

R^3 representa fenilo, y adicionalmente R^{7a} y R^{7b} representan deuterio;

R^4 representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

R^5 representa hidrógeno;

R^6 representa (oxolan–2–il)metilo, (1,3–oxazol–4–il)metilo, (1,2–oxazol–3–il)metilo, (4–metiloxolan–2–il)metilo, (pirimidin–2–il)metilo, (pirazin–2–il)metilo, (5–metiloxolan–2–il)metilo, (5–metiloxolan–2–il)metilo, (1,4–dioxan–2–il)metilo, (4–metilfenil)metilo, (5–metilpirimidin–2–il)metilo, (5–metilpirazin–2–il)metilo, (5–cloropirazin–2–il)metilo, (5–ciclopropil–pirazin–2–il)metilo, 2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetilo, 1,3–oxazol–2–ilmetilo, 1,3–tiazol–2–ilmetilo, (1–metil–1H–pirazol–3–il)metilo, (1–metil–1H–imidazol–4–il)metilo, (5–isopropil–1,2–oxazol–3–il)metilo, (5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–

il)metilo, (5,5–dimetiltetrahidrofuran–2–il)metilo, (4,4–difluorotetrahidrofuran–2–il)metilo, (6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il)metilo, 5–oxaspiro[2.4]heptan–6–ilmetilo o 2,6–dioxaspiro[3.4]octan–7–ilmetilo;

R^{7a} representa hidrógeno;

R^{7b} representa hidrógeno;

o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato o una sal de dicho compuesto, o una mezcla de ellos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, que se selecciona del grupo que consiste en:

2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(4–metilfenil)metil]–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(1,2–oxazol–3–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(5–metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–(2–hidroxi–2–metilpropil)–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[5–(morfolin–4–ilmetil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–(2–{4–[5–(trifluorometil)piridin–2–il]piperazin–1–il}etil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–(2–{4–[3–(trifluorometil)fenil]piperazin–1–il}etil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[5–(3–metoxifenil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(4–metil–1,2,5–oxadiazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–4–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[5–(2–clorofenil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–isopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–(4H–1,2,4–triazol–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N,2–bis(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(1H–pirazol–3–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–(1,3–tiazol–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(1,2–oxazol–4–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–{[5–(trifluorometil)–1,2–oxazol–3–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(4–metil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(3,5–dimetil–1,2–oxazol–4–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[2–(3,3–dimetil–2–oxoazetidin–1–il)etil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–(2–metoxietil)–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

[(2R/S)–2–(aminometil)pirrolidin–1–il][8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–il]metanona

[(2R)–2–(aminometil)pirrolidin–1–il][8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–il]metanona

[(2S)–2–(aminometil)pirrolidin–1–il][8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–il]metanona

Ácido 3–[({[8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–il]carbonil}amino)metil]–1,2–oxazol–4–carboxílico

8–metil–N–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(2R/S)–oxetan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(2R)–oxetan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(2S)–oxetan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(oxetan–3–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2R/S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2R/S)–5–oxotetrahidrofuran–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2R)–5–oxotetrahidrofuran–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2S)–5–oxotetrahidrofuran–2–il]metil}–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(1–metil–1H–pirazol–3–il)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(piridin–3–il)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–(2–feniletil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–(4–cianofenil)–8–metil–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–3–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(piridin–4–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(ciclopropilmetil)–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(ciclopropilmetil)–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–2–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–(4–metilbenzil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–(4–metilbenzil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–(4–metilbenzil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–(1,2–oxazol–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–(1,2–oxazol–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–N–(1,2–oxazol–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–{[6–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–*N*–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–{[5–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2*H*–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(3–cloro–5–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(3–cloro–5–etoxipiridin–2–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(3–cloropiridin–2–il)metil]–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2R/S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[2–(azetidin–1–il)etil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropil–1,2–oxazol–3–il)metil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–N–[2–(pirrolidin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R/S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2S)–2,3–dihidro[1,4]dioxino[2,3–b]piridin–2–ilmetil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–N–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2,6–dimetilpiridin–3–il)metil]–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2–metilpiridin–4–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2,6–dimetilpiridin–4–il)metil]–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(pirimidin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(pirimidin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(pirimidin–5–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(pirimidin–5–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N,2–bis[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–(oxetan–3–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–(oxetan–3–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3–metiloxetan–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–[(3–fluorooxetan–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(2R)–oxetan–2–ilmetil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2R)–oxetan–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(2S)–oxetan–2–ilmetil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2S)–oxetan–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–{[(2R)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–{[(2S)–4–metilmorfolin–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2R)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N,2–bis[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo

3–[(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo

8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3R)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[(3S)–tetrahidrofurano–3–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–ciclopropil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–ciclopropil–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–ciclopropil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–ciclopropil–N–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2–(piridin–2–ilmetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8'–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8'–metil–N–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–N–(1,3–oxazol–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–(ciclopropilmetil)–8'–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–(ciclopropilmetil)–N–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–(ciclopropilmetil)–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8–metil–2–[fenil(2H2)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[fenil(2H2)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(5–ciclopropil–1,2,4–oxadiazol–3–il)metil]–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

[2–(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]carbamato de *ter*–butilo

[2–(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]carbamato de *ter*–butilo

4–[2–(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo

4–[2–(7–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)etil]piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N,2'–bis[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2–[(6–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}piridin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2–[(6–{[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]carbamoil}piridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

4,4,8–trimetil–2–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–2–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8'–metil–2'–(piridin–3–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–metil–2'–(piridin–3–ilmetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

$N^{2'}$,$N^{2'}$,8'–trimetil–$N^{7'}$–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]spiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–2',7'(5'H)–dicarboxamida

$N^{7'}$–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–$N^{2'}$,$N^{2'}$,8'–trimetilspiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–2',7'(5'H)–dicarboxamida

3–fluoro–3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de bencilo

3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de bencilo

2–[(3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(azetidin–3–ilmetil)–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(azetidin–3–ilmetil)–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(2–aminoetil)–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–(2–aminoetil)–N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[2–(piperazin–1–il)etil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8–metil–2–[2–(piperazin–1–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–acetilazetidin–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–acetil–3–fluoroazetidin–3–il)metil]–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[3–fluoro–1–(metilsulfonil)azetidin–3–il]metil}–8–metil–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

3–fluoro–3–[(8–metil–7–{[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]carbamoil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–2–il)metil]azetidin–1–carboxilato de metilo

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2±)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(oxan–4–il)metil]–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2±)–oxan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2±)–2–metiloxolan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2±)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–[(4–metiltetrahidrofuran–2–il)metil]–2–(2–piridilmetil)–4,5–dihidrofuro[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2±,5±)–5–metiloxolan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2,5–anhidro–1,3,4–trideoxi–3–metil–1–({8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carbonil}amino)–D–treo–pentitol (Racemato)

8–metil–N–{[(6±)–5–oxaspiro[2.4]heptan–6–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2±)–3,3–dimetiloxolan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(6±)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2±)–6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(4–fluoropiridin–2–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(5–fluoropiridin–3–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–2–[(piridazin–3–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(6–etilpiridin–3–il)metil]–8–metil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–{[(2±)–oxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–ciclopropil–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–ciclopropil–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2±)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2±)–6,6–dimetil–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2±)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–N–{[(2±,5±)–5–metiloxolan–2–il]metil}–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2–[[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil]–8–metil–N–[(4–metiltetrahidrofuran–2–il)metil]spiro[5H–furo[2,3–g]indazol–4,1'–ciclopropan]–7–carboxamida

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–N–{[(6±)–5–oxaspiro[2.4]heptan–6–il]metil}–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(6±)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(6R)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(6S)–2,5–dioxaspiro[3.4]octan–6–il]metil}–8'–metil–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8'–Metil–2'–(piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8'–Metil–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

8'–metil–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–4–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–(Piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2'–[(piridin–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclopropan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N,2–bis{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2±)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2S)–4,4–difluorooxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2±)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2S)–5,5–dimetiloxolan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2±, 5±)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2R, 5R)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S, 5R)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2R, 5S)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S, 5S)–5–metiloxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(1,3–tiazol–2–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[(5–metilpirazin–2–il)metil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(pirazin–2–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[(1–metil–1H–imidazol–4–il)metil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(1,3–tiazol–5–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(4–metilpiridin–2–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(piridin–2–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(3–metil–1H–pirazol–1–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(1H–imidazol–4–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(piridin–3–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[2–(1,3–tiazol–2–il)etil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(2S)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–N–(1,3–oxazol–4–ilmetil)–8–(trifluormetil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[2–(pirazin–2–il)etil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–(difluorometil)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–(difluorometil)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–4,8–dimetil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[(piridin–2–il)metil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,8–dimetil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(piridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–4–metil–2–[(5–metil–2–piridil)metil]–N–[[(2S)–tetrahidrofurano–2–il]metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidrofuro[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–4–metil–2–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(5–metilpirazin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(5–metilpirazin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–tiazol–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–tiazol–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(pirazin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(pirazin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–oxazol–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–oxazol–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–N–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–N–{[2–(trifluorometil)pirimidin–5–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–4–metil–2–[(oxan–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4±)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–(4R)–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–(4S)–4–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4,4–dimetil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(2R)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–N–[(1–metil–1H–pirazol–3–il)metil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(2S)–1,4–dioxan–2–ilmetil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–[(1,3–oxazol–2–il)metil]–8'–(trifluorometil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–(Piridin–2–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–(1,3–Oxazol–2–ilmetil)–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2'–(piridin–2–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–[(5–Metilpiridin–2–il)metil]–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(1–Metil–1H–pirazol–3–il)metil]–2'–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2'–(Piridin–4–ilmetil)–N–[(2S)–tetrahidrofurano–2–ilmetil]–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

N–[(2R)–1,4–Dioxan–2–ilmetil]–2'–(piridin–4–ilmetil)–8'–(trifluormetil)–2',5'–dihidrospiro[ciclobutan–1,4'–furo[2,3–g]indazol]–7'–carboxamida

2–(ciclopropilmetil)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[1–(metoxiacetil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–benzoilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[2–(piridin–3–il)propan–2–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[1–(ciclopropanecarbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[1–(1–hidroxiciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–{[1–(2–oxobutanoil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–{[1–(2–oxobutanoil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–4–metil–2–{[1–(2–oxobutanoil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–4–metil–2–{[1–(2–oxobutanoil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–2–{[1–(1–metilciclopropan–1–carbonil)piperidin–4–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N,2–bis{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–N–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(2–metilpirimidin–5–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(2–metilpirimidin–5–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(5–metilpirimidin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(5–metilpirimidin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(pirimidin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(pirimidin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–acetilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(1–metilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–{[1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il]metil}–N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–[(1–etilpiperidin–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2,5–anhidro–1,3,4–trideoxi–1–{[(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carbonil]amino}–4–metilpentitol

2,5–anhidro–1,3,4–trideoxi–1–{[(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carbonil]amino}–4–metilpentitol

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1–metil–1H–imidazol–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1–metil–1H–imidazol–4–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(6–metilpiridin–2–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–tiazol–5–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–N–[(1,3–tiazol–5–il)metil]–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–2–[(1±)–1–(piridin–2–il)etil]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

8–metil–2–[(5–metilpiridin–2–il)metil]–N–[(3R)–oxolan–3–il]–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

2–[(5–cianopiridin–2–il)metil]–8–metil–N–{[(2S)–oxolan–2–il]metil}–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

N–[(5–ciclopropilpirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–[(5–ciclopropilpirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–[(5–ciclopropilpirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4R)–N–[(5–cloropirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

(4S)–N–[(5–cloropirazin–2–il)metil]–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–4–metil–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

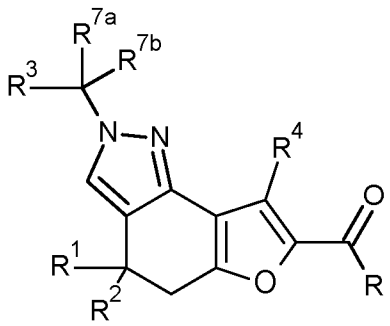
o un estereoisómero, un tautómero, un N–óxido, un hidrato, un solvato o una sal de dicho compuesto, o una mezcla de ellos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, o 4 con la fórmula:

N–{[(2R)–1,4–dioxan–2–il]metil}–2–{[(2S)–1,4–dioxan–2–il]metil}–8–(trifluorometil)–4,5–dihidro–2H–furo[2,3–g]indazol–7–carboxamida

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

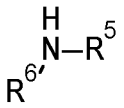
7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho procedimiento el paso de un compuesto intermediario de fórmula general (II):



(II),

en la cual R es H, OH, OMe o OEt, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{7a} y R^{7b} son como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

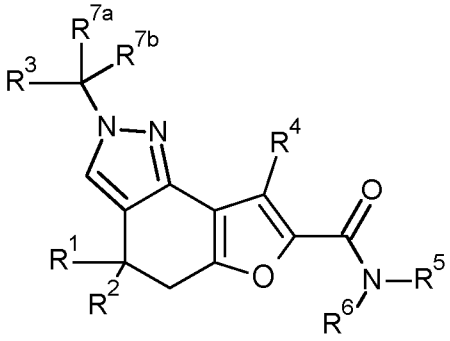
reaccione con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la cual R^5 y R^6 son como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

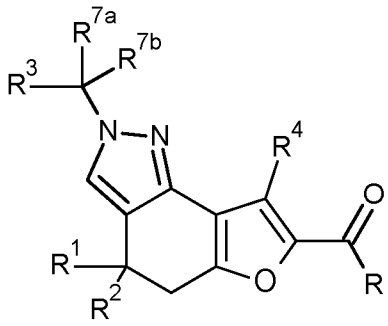
con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula general (I):



(I),

en la cual R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^{7a} y R^{7b} son como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Un compuesto de fórmula general (II):



(II),

en la cual R es H, OH, OMe o OEt, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{7a} y R^{7b} son como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

9. Un compuesto de fórmula general (II) de acuerdo con la reivindicación 8 de fórmula:

etil 8-metil-2-[(piridin-2-il)metil]-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato

ácido 8-metil-2-[(piridin-2-il)metil]-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico

etil 2'-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-8'-(trifluorometil)-2',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,4'-furo[2,3-g]indazol]-7'-carboxilato

ácido 2'-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-8'-(trifluorometil)-2',5'-dihidrospiro[ciclopropano-1,4'-furo[2,3-g]indazol]-7'-carboxílico

etil 2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato

ácido 2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico

etil 2-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metil}-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato

ácido 2-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metil}-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico

etil 2-[(oxan-4-il)metil]-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato

ácido 2-[(oxan-4-il)metil]-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico

etil(4±)-2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-4-metil-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato
etil(4R)-2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-4-metil-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato

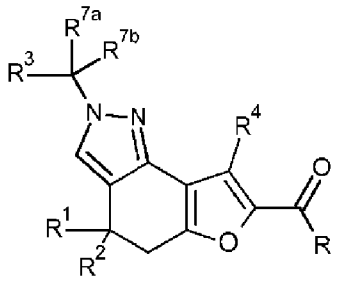
etil(4S)-2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-4-metil-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxilato

ácido (4±)2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-4-metil-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico

ácido (4R)-2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-4-metil-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico

ácido (4S)-2-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-4-metil-8-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-furo[2,3-g]indazol-7-carboxílico.

10. Uso de un compuesto de fórmula general (II)



(II),

en la cual R es H, OH, OMe, o OEt y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{7a} y R^{7b} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.