

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 987**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2019 PCT/IB2019/059018**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2020 WO20084491**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2019 E 19794682 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3870576**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

24.10.2018 US 201862749801 P

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

10.06.2024

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
GSK Medicines Research Centre, Gunnels Wood
Road
Stevenage SG1 2NY, GB**

72 Inventor/es:

**BOWSHER, MICHAEL S.;
GILLIS, ERIC P;
IWUAGWU, CHRISTIANA;
PARCELLA, KYLE E.;
PATEL, MANOJ y
WANG, ALAN XIANGDONG**

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 971 987 T3

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

Inhibidores de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Más en particular, la invención proporciona nuevos inhibidores de Cápside, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de infección por VIH. La invención también se refiere a métodos para elaborar los compuestos descritos en lo sucesivo.

Antecedentes de la invención

15 El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el resultado de la infección por VIH. El VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. En 2015, se estima que 36,7 millones de personas vivían con el VIH (incluidos 1,8 millones de niños), una prevalencia mundial del VIH del 0,8%. La gran mayoría de este número vive en países de ingresos bajos y medios. En el mismo año, 1,1 millones de personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA.

20 La terapia actual para individuos infectados por el VIH consiste en una combinación de agentes antirretrovirales aprobados. Actualmente, cerca de cuatro docenas de fármacos están aprobados para la infección por VIH, ya sea como agentes individuales, combinaciones de dosis fijas o regímenes de tabletas individuales; los dos últimos contienen 2-4 agentes aprobados. Estos agentes pertenecen a varias clases diferentes, que se dirigen a una enzima viral o a la función de una proteína viral durante el ciclo de replicación del virus. Por lo tanto, los agentes se clasifican como inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleótidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la transferencia de cadena de integrasa (INSTI) o inhibidores de entrada (uno, maraviroc, se dirige a la proteína CCR5 del huésped, mientras que el otro, enfuvirtida, es un péptido que se dirige a la región gp41 de la proteína gp160 viral). Además, se puede usar un potenciador farmacocinético (cobicistat o ritonavir) en combinaciones con agentes antirretrovirales (ARV) que requieren refuerzo.

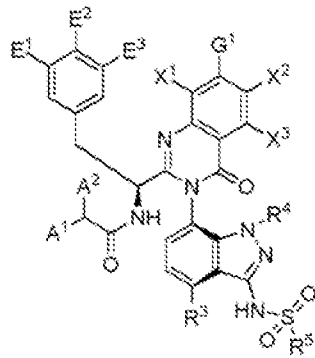
30 A pesar del arsenal de agentes y combinaciones de fármacos, sigue existiendo la necesidad médica de nuevos agentes antirretrovirales. La alta heterogeneidad viral, la toxicidad asociada a los fármacos, los problemas de tolerabilidad y la mala adherencia pueden conducir al fracaso del tratamiento y pueden dar por resultado la selección de virus con mutaciones que confieren resistencia a uno o más agentes antirretrovirales o incluso a múltiples fármacos de toda una clase (Beyrer, C., Pozniak A. HIV drug resistance - an emerging threat to epidemic control. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1605-1607; Gupta, R. K., Gregson J., et al. Resistencia a los medicamentos contra el VIH-1 antes del inicio o reinicio de la terapia antirretroviral de primera línea en países de ingresos bajos y medianos: una revisión sistemática y un análisis de metarregresión. *Lancet Infect. Dis.* 2017, 18, 346-355; Zazzi, M., Hu, H., Prosperi, M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. *PeerJ.* 2018, DOI 10.7717/peerj.4848). Como resultado, se necesitan nuevos fármacos que sean más fáciles de tomar, que tengan altas barreras genéticas para el desarrollo de resistencia y que tengan una seguridad mejorada con respecto a los agentes actuales. En esta panoplia de opciones, los nuevos mecanismos de acción (MOA) que se pueden usar como parte de la terapia antirretroviral (ART) preferida todavía pueden tener un papel importante que desempeñar, ya que deberían ser efectivos contra los virus resistentes a los agentes actuales.

45 Ciertos compuestos potencialmente terapéuticos se han descrito ahora en la técnica y se exponen en Blair, Wade S. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2009), 53(12), 5080-5087, Blair, Wade S. et al. *PLoS Pathogens* (2010), 6(12), e1001220, Thenin-Houssier, Suzie; Valente, Susana T. *Current HIV Research*, 2016, 14, 270-282, y solicitudes de patente del PCT con los siguientes números: WO 2012065062, WO 2013006738, WO 2013006792, WO 2014110296, WO 2014110297, WO 2014110298, WO 2014134566, WO 2015130964, WO2015130966, WO 2016033243, WO2018035359, WO2018203235, WO 2019161017, y WO 2019161280.

55 Lo que ahora se necesita en la técnica son compuestos adicionales que sean novedosos y útiles en el tratamiento del VIH. Además, estos compuestos deben proporcionar ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad, biodisponibilidad o frecuencia de dosificación reducida. También se necesitan nuevas formulaciones y métodos de tratamiento que utilicen estos compuestos.

Breve descripción de la invención

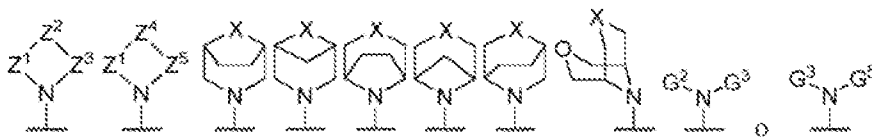
60 De forma breve, en un aspecto, la presente invención divulga un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

G¹ se selecciona de:

5



Z¹ es -alquileo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido una vez con G⁴ y también opcionalmente sustituido una vez con -CH₃;

10 Z² es -O-, -S-, -S(O₂)-, -NH-, -N(G⁶)-, -N(C(O)G⁶)-, -N(SO₂G⁶)-, -CH(G⁴)-, -C(G⁶)(G⁴)-, -C(F)(F)-, -C(-alquileo de C₅-C₆-), -C(-O(alquileo de C₅-C₅)-), -C(-alquileo de C₁-C₃)-O-(alquileo de C₁-C₂)-, -C(-alquileo de C₁-C₃)-NH-(alquileo de C₁-C₂)-, o -C(-alquileo de C₁-C₃)-N(G⁶)-(alquileo de C₁-C₂)-;

15 Z³ es -alquileo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido una vez con G⁴ y también opcionalmente sustituido una vez con -CH₃;

Z⁴ es -C(H)=C(H)-, -N(H)S(O₂)-, o -N(G⁶)S(O₂)-;

Z⁵ es -alquileo de C₁-C₂ opcionalmente sustituido una vez con G⁴ y también opcionalmente sustituido una vez con -CH₃;

20 X es Z² o Z⁴;

G² es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃;

25 G³ es -CH(G⁶)G⁷, -C(CH₃)(G⁶)G⁷, alquilo de C₄-C₆ o alquilo de C₄-C₆ donde el alquilo de C₄-C₆ está sustituido con 1-3 flúores;

G⁴ es hidrógeno F, OH, CN, -PO(OG⁶)₂, -SO₃H, -S(O₂)N(G⁶)₂, -S(O₂)G⁶, -OG⁶, G⁶, -cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-2 flúores, CH₂OH, CH₂OG⁶, G⁷ u OG⁷;

30 G⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃, o G³;

G⁶ es alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-2 flúores;

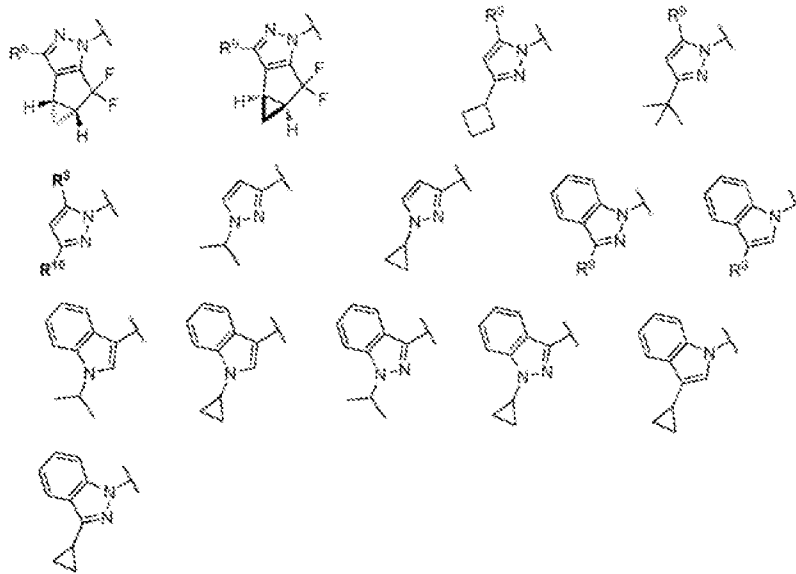
35 G⁷ es fenilo;

R³ es hidrógeno, Cl, F, CH₃ u OCH₃;

40 R⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores;

R⁵ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores

45 A¹ se selecciona de:



en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, isopropilo, ciclopropilo o $-CF_2CH_3$;

5 A^2 es H o $-CH_3$;

E^1 , E^2 y E^3 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$;

X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

10

En otro aspecto, la presente invención divulga una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

15

En otro aspecto, la presente invención divulga un método para tratar la infección por VIH que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente.

20

En otro aspecto, la presente invención divulga un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en terapia.

En otro aspecto, la presente invención divulga un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en el tratamiento de infección por VIH.

25

En otro aspecto, la presente invención divulga el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH.

30 Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X^3 es H, X^1 es H y X^2 es F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X^3 es H, X^2 es H y X^1 es F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X^1 , X^2 y X^3 son H.

35

En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^3 es Cl o CH_3 ; R^4 es alquilo de C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con 1-3 flúores; R^5 es alquilo de C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, o cicloalquilo de C_3 - C_4 opcionalmente sustituido con 1-2 flúores.

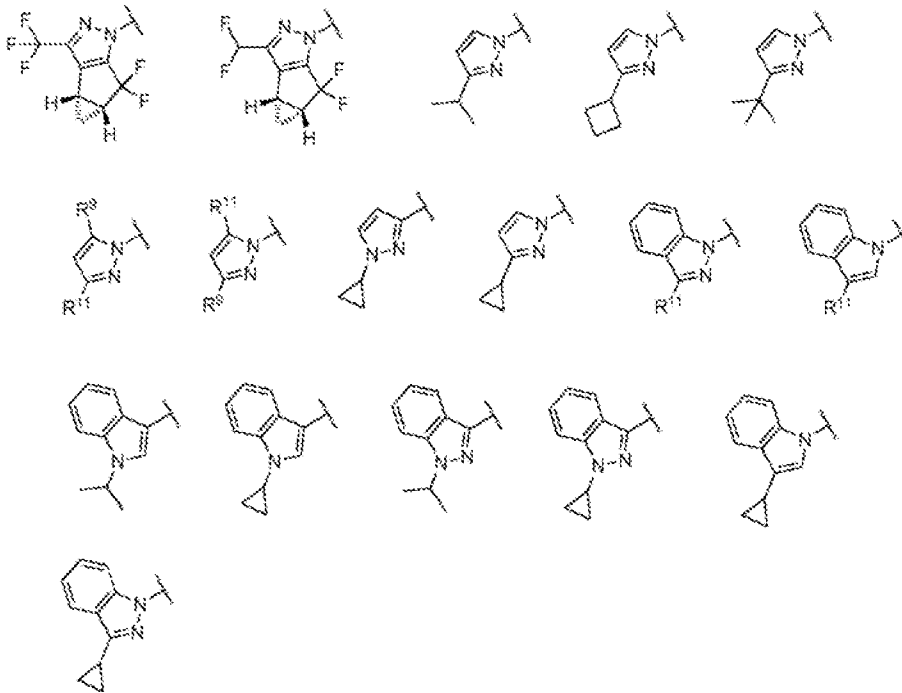
40

En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde E^2 es hidrógeno.

En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde E³ es hidrógeno.

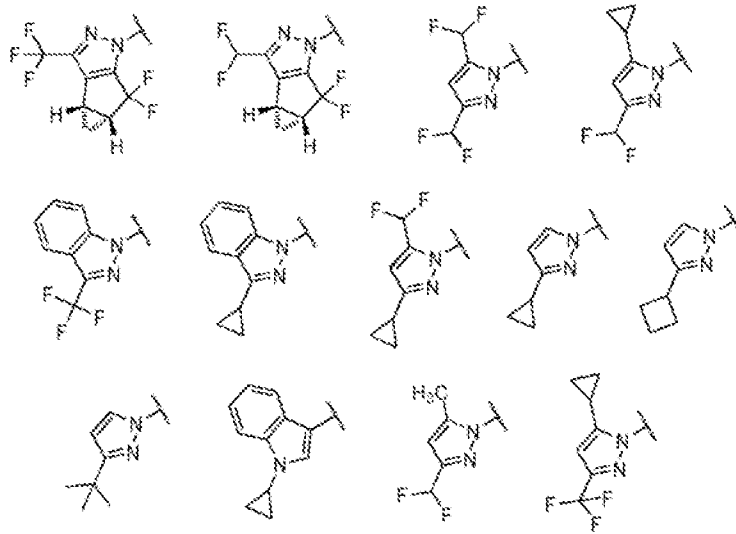
5 En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde E¹, E² y E³ se seleccionan independientemente de H, F, Cl y -CH₃ con la condición de que dentro del grupo E₁, E₂ y E₃ el cloro se use no más de dos veces y el -CH₃ se use no más de dos veces. En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde E¹ es flúor, E² es hidrógeno y E³ es flúor.

10 En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A² es H o -CH₃ y A¹ es:



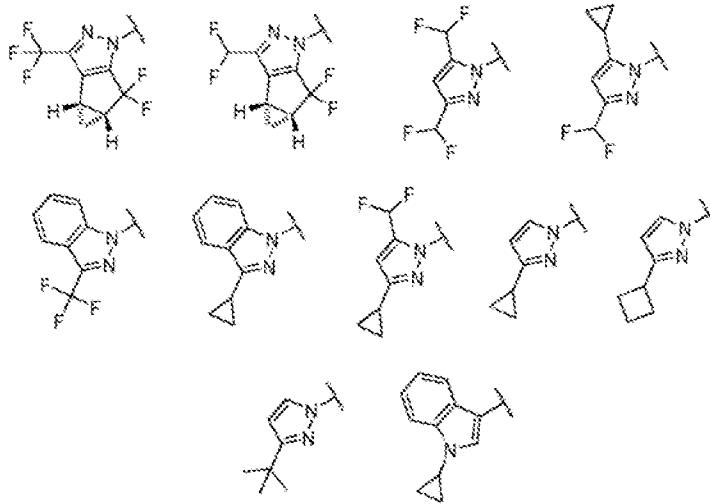
15 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, isopropilo, ciclopropilo o -CF₂CH₃; R¹¹ es -CH₂F o -CF₃.

20 En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A² es H o -CH₃ y A¹ es uno de los siguientes:



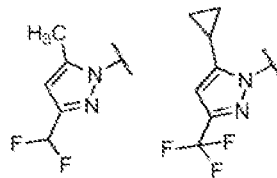
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A^2 es H y A^1 es uno de los siguientes:

5



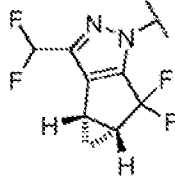
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A^2 es $-CH_3$ y A^1 es uno de los siguientes:

10



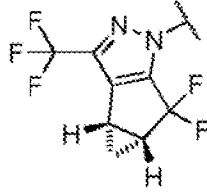
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A^2 es H y A^1 es

15



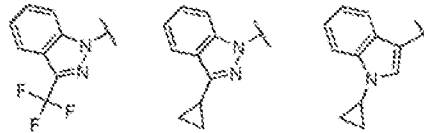
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A² es H y A¹ es

5



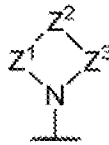
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A² es H y A¹ es uno de los siguientes:

10



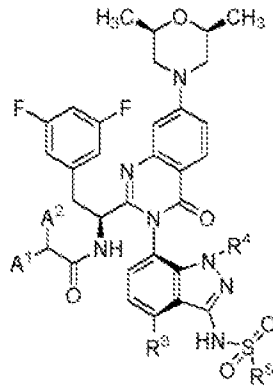
En una realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde G¹ es

15



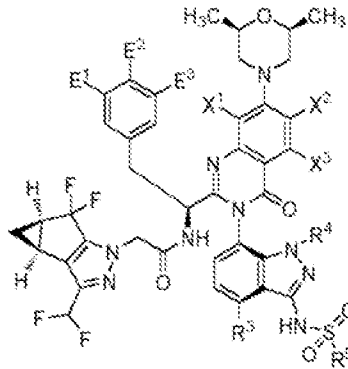
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde G¹ es uno de lo siguiente:

20



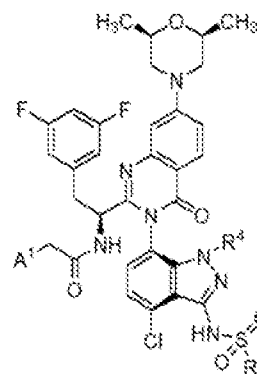
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de



- 10 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

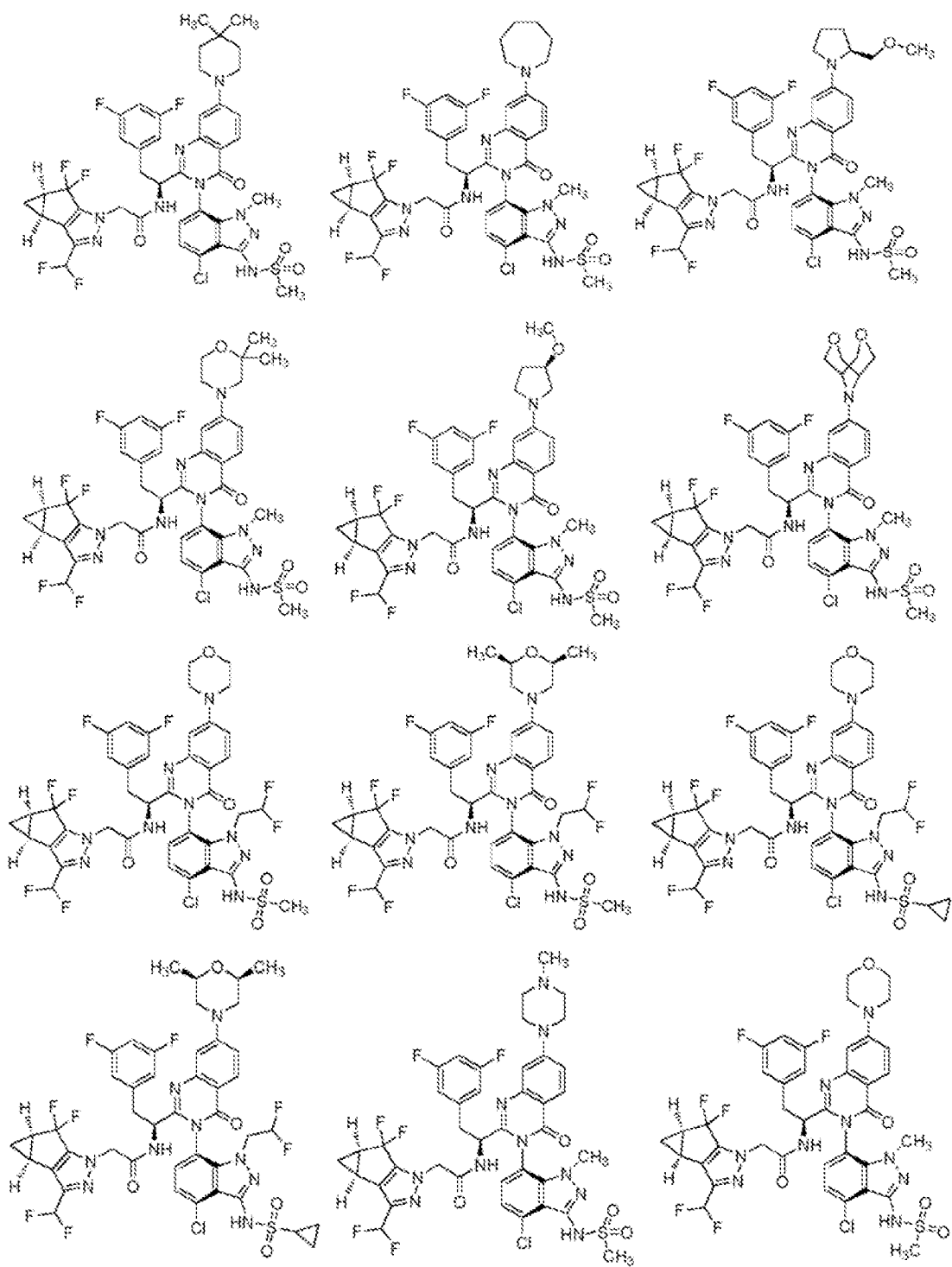
En otra realización, la presente invención divulga compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de

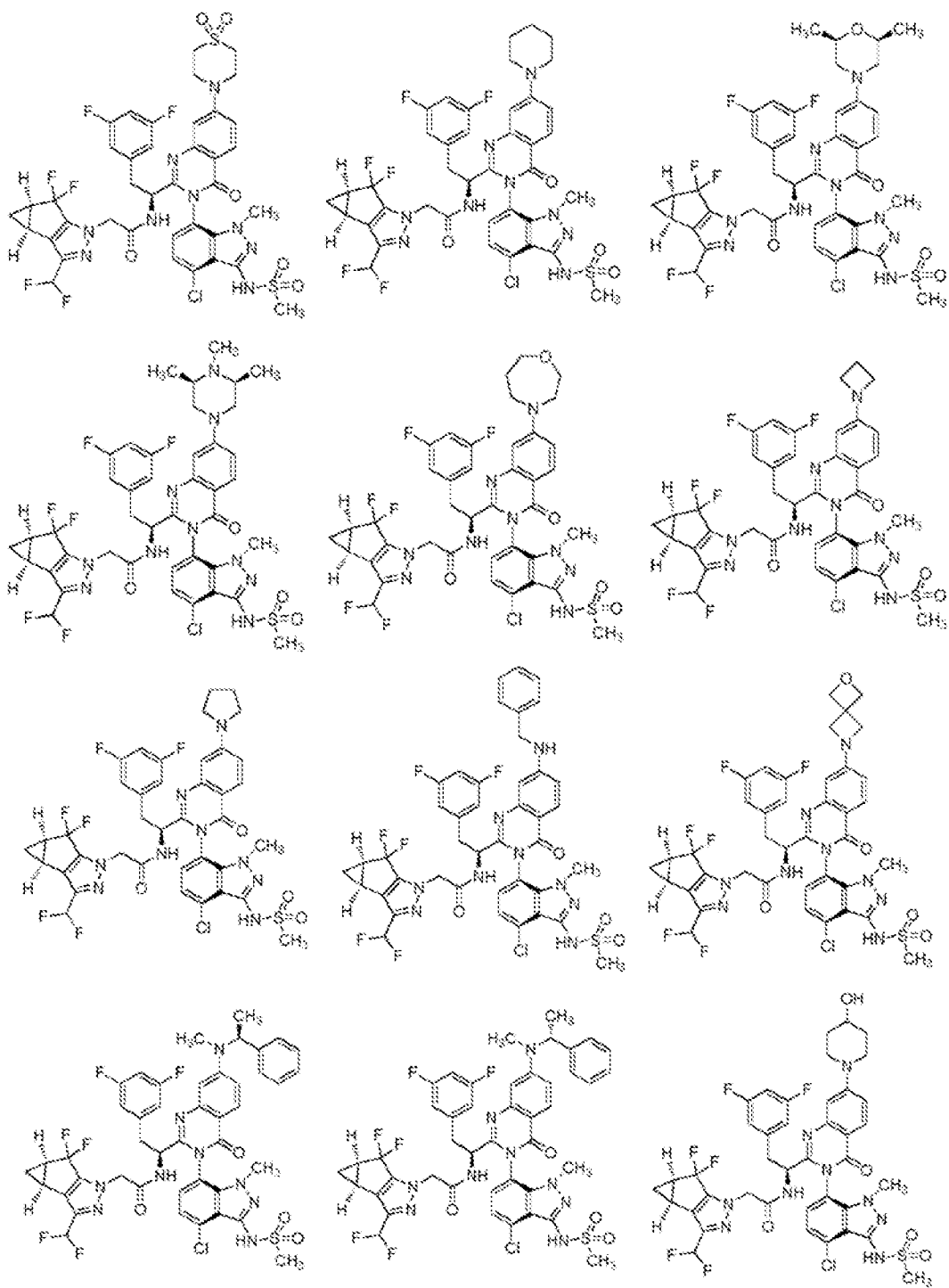


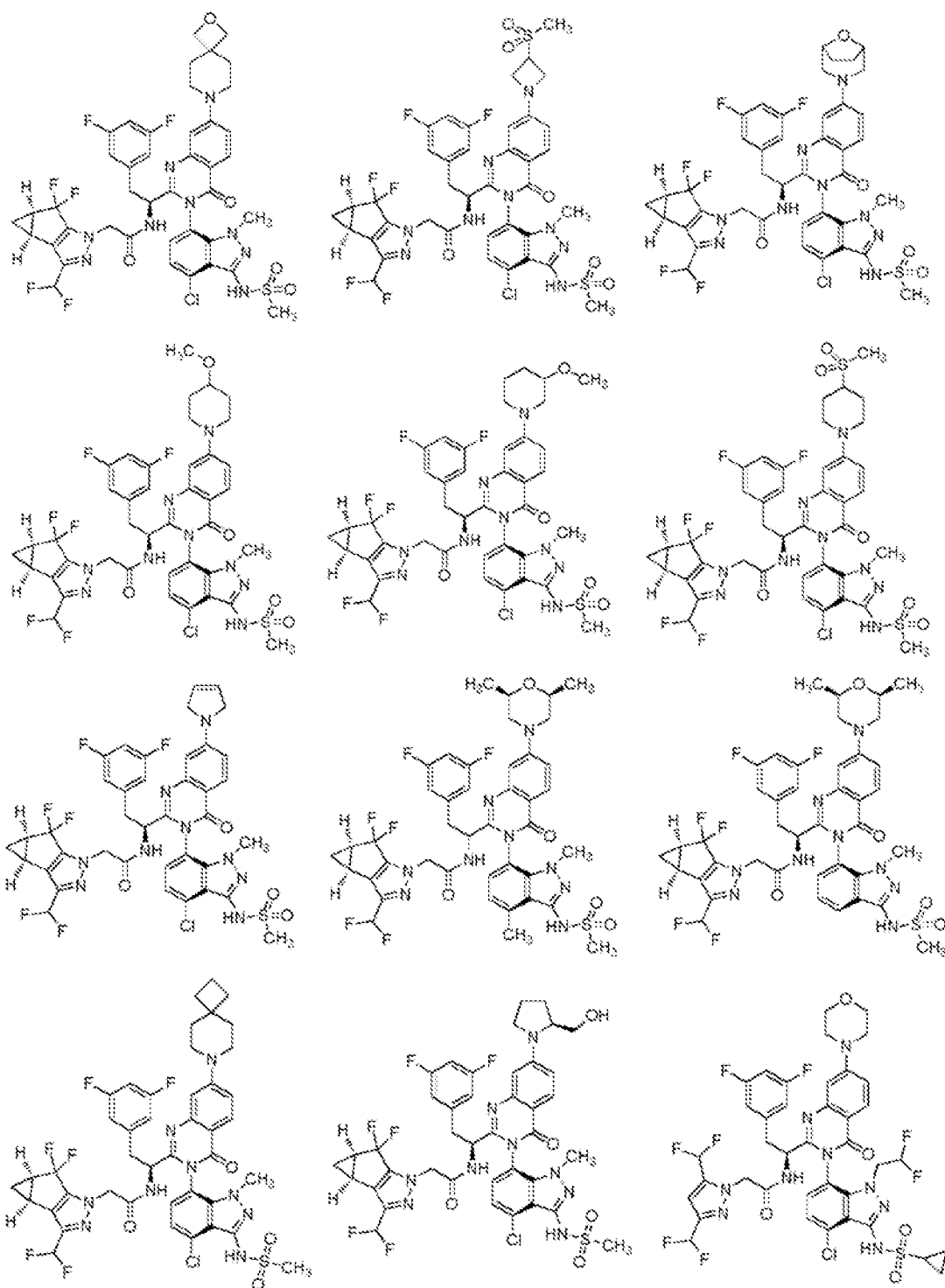
- 15

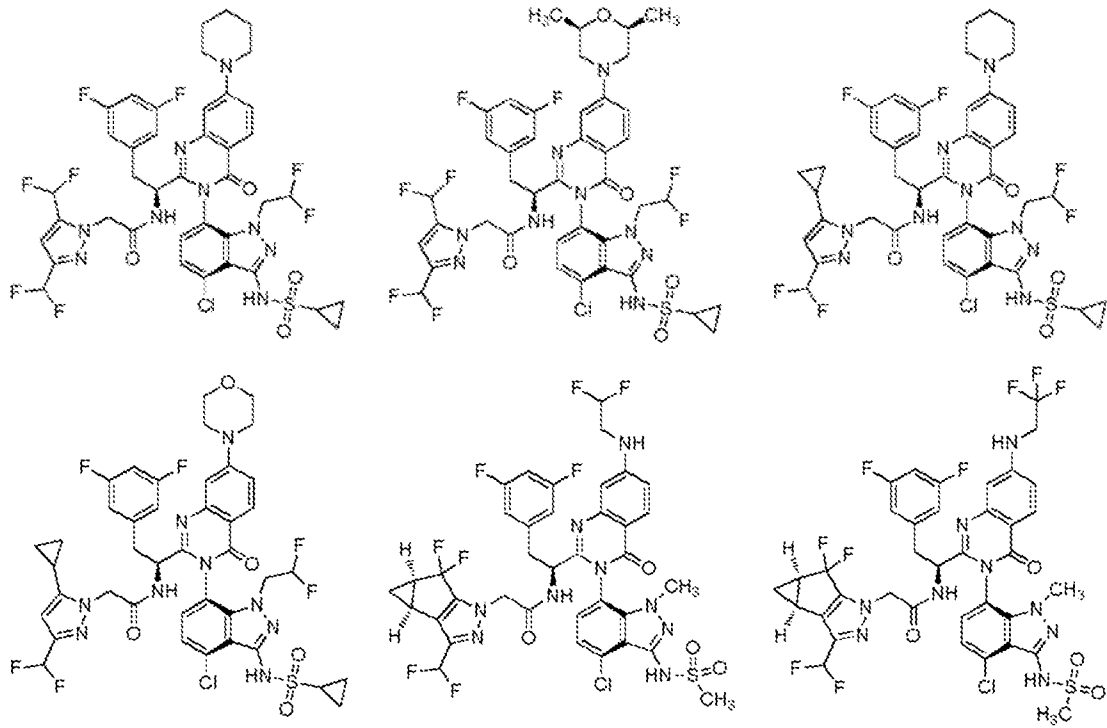
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R⁴ es -CH₃, CH₂CF₃, -CH₂CHF₂; y R⁵ es -CH₃, -CH₂CH₃ o cPr.

- 20 En otra realización, la presente invención divulga un compuesto o sal seleccionado del grupo que consiste en:





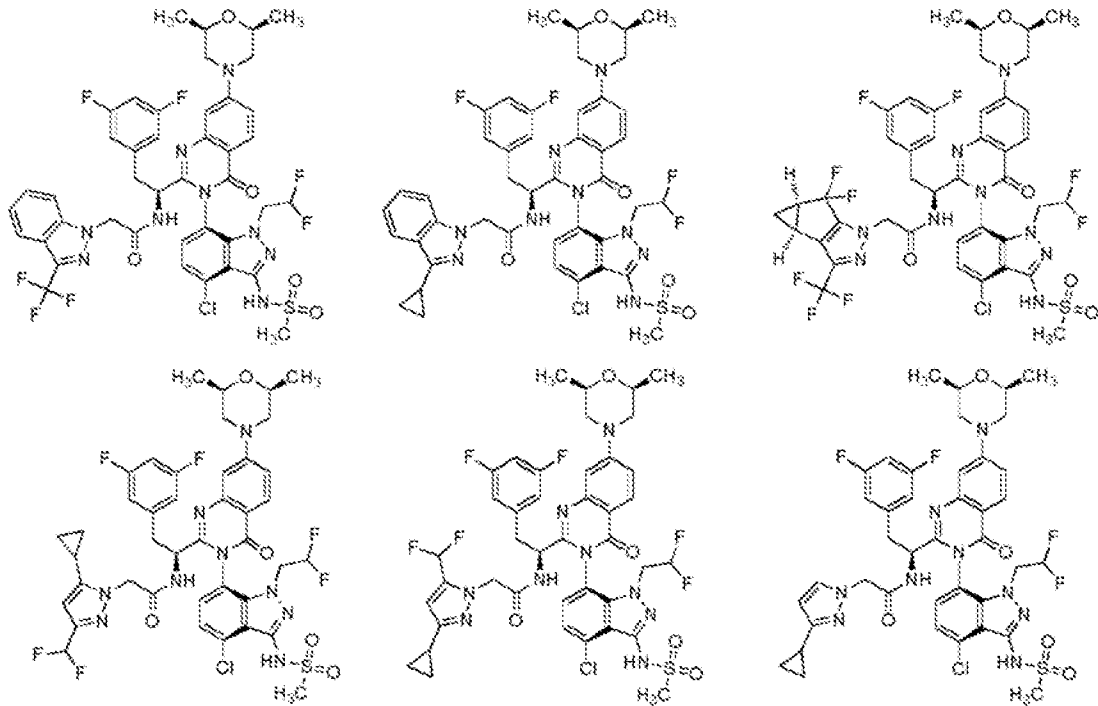


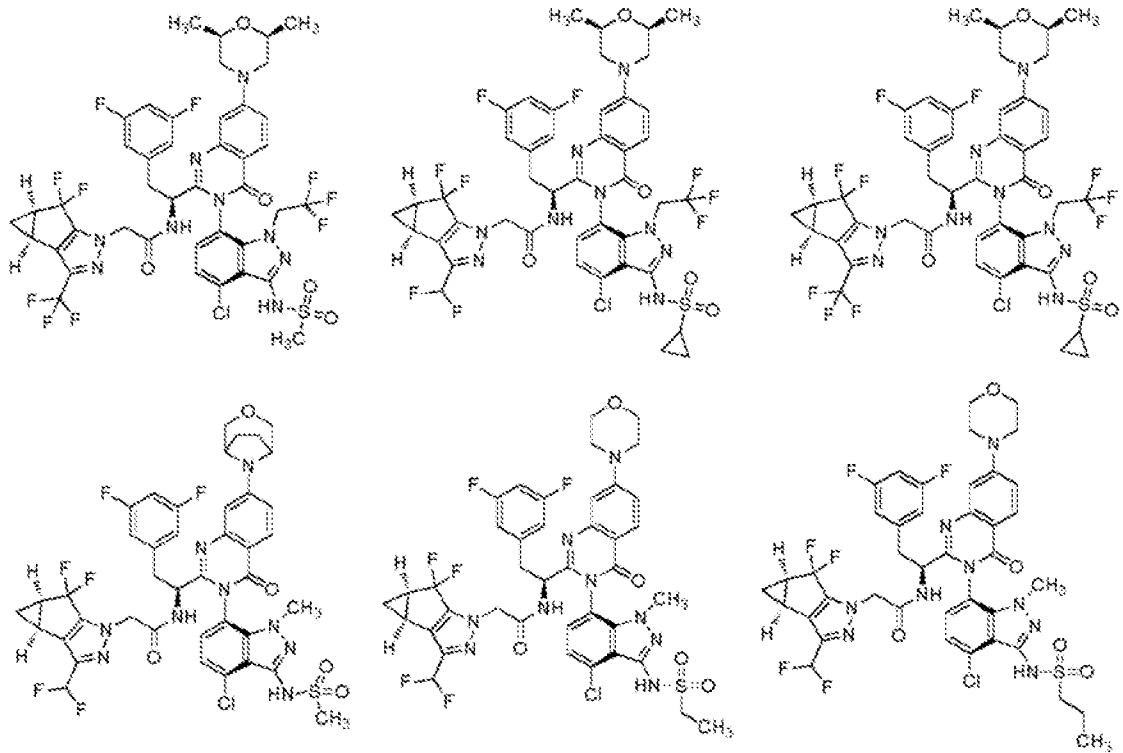


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente invención divulga un compuesto o sal seleccionado del grupo que consiste en:

5

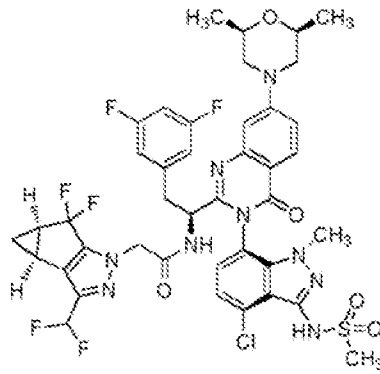




y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente invención divulga un compuesto o sal seleccionado del grupo que consiste en:

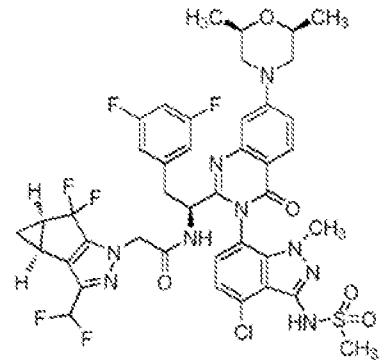
5



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

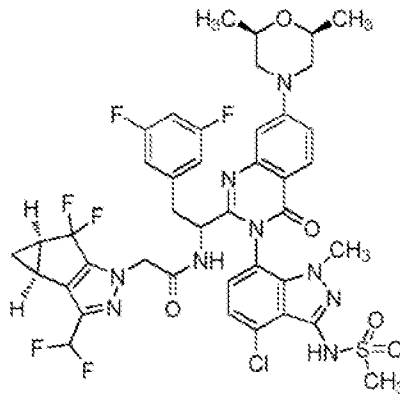
En otra realización, la presente invención divulga un compuesto o sal seleccionado de

10



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

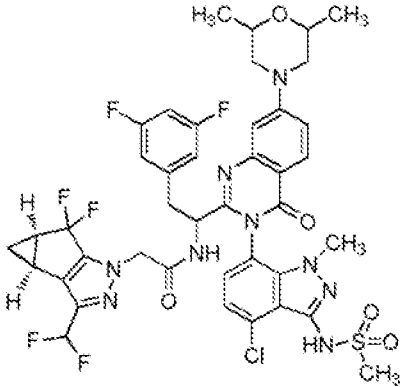
En otra realización, la presente invención divulga un compuesto o sal seleccionado de



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente invención divulga un compuesto o sal seleccionado de



10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales de los compuestos de la Fórmula I son farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser sales de adición de ácido o sales de adición de base. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables apropiadas ver Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977. En una realización, las sales de adición de ácido se seleccionan de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. En una realización, las sales de adición de base incluyen sales metálicas (tal como sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio y zinc) y sales de amonio (tal como sales de isopropilamina, dietilamina, dietanolamina). Se pueden usar otras sales (tal como trifluoroacetatos y oxalatos) en la fabricación de compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y se incluyen dentro del alcance de la invención. Todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de compuestos de la Fórmula I se incluyen dentro del alcance de la invención. El químico experto puede preparar sales de adición de ácido y base, al tratar un compuesto de la Fórmula I con el ácido o base adecuado en un solvente apropiado, seguido de cristalización y filtración.

25

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos que incluyen enantiómeros y diastereómeros que incluyen atropisómeros. El término homoquiral se usa como un descriptor, por convención aceptada, para describir una estructura que es un estereoisómero individual. No se asignó estereoquímica absoluta en todos los casos. Por lo tanto, el compuesto se extrae en el centro quiral como no especificado pero etiquetado como homoquiral y en los procedimientos se identifica por sus propiedades tal como, por ejemplo, eluir primero una columna normal o quiral según las convenciones de los químicos. Se debe señalar que los procedimientos experimentales proporcionados enseñan cómo hacer el compuesto exacto incluso si no se traza con configuración absoluta. Los métodos para preparar y separar estereoisómeros se conocen en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

35

Para los compuestos de la Fórmula I, el alcance de cualquier instancia de un sustituyente variable se puede usar independientemente con el alcance de cualquier otra instancia de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos. En algunos ejemplos, la estereoquímica de todos los centros no se asignó de manera inequívoca, por lo que se pueden referir como diastereómero 1 y diastereómero 2 o enantiómero 1 o enantiómero 2, etc., y estos son entendidos por químicos expertos en la técnica. En otros casos, se pueden observar atropisómeros y se entiende que estos se convierten a velocidades lentas o rápidas o incluso no en absoluto dependiendo de las condiciones para manejar el compuesto. Estos se denominan mezclas de atropisómeros donde se interconvierten a temperatura ambiente o como atropisómero 1 y atropisómero 2 donde se aislaron. Dado que los compuestos se identifican por sus propiedades en lugar de la asignación estructural exacta de una estructura cristalina, se entiende en la técnica que, cuando no se especifica, los atropisómeros se cubren y se infiere que están cubiertos por la estructura química.

En el método de esta invención, las vías de administración preferidas son oral y por inyección para administrar por vía subcutánea. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas preferidas incluyen una composición apropiada para administración oral (por ejemplo, tabletas) y formulaciones apropiadas para inyección.

Se cree que los compuestos de esta invención tienen como diana biológica la cápside del VIH y, por lo tanto, su mecanismo de acción es modificar de una o más maneras la función de la cápside del VIH.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención y cualquier otro agente o agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar conjuntamente o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir de forma simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención y sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación mediante la administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye múltiples compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa, y los diferentes agentes podrían administrarse en diferentes programas si es adecuado. Esta administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades de los compuestos de las Fórmulas I, II o III o sales de los mismos y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

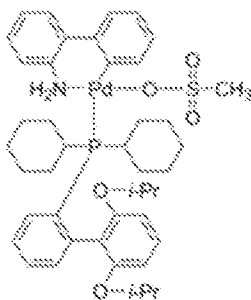
Como tal, los compuestos y sales de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales útiles en la prevención o el tratamiento del VIH. Los agentes adicionales apropiados incluyen, por ejemplo, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH. Los agentes adicionales preferidos incluyen, por ejemplo, Dolutegravir, lamivudina, Fostemsavir, Cabotegravir, maraviroc, rilpiverina, Reyataz, Tenofovir, Afenamida, EfDA, Doravirina y Preziata. Los agentes adicionales particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, Dolutegravir, lamivudina, Fostemsavir y Cabotegravir.

Ejemplos

Procedimiento general A:

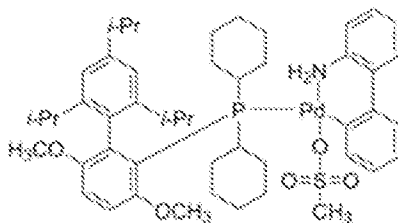
En un recipiente de reacción de tamaño adecuado, la amina secundaria adecuada (5 equiv.), N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta]1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (1 equiv.), RuPhos Pd G3 (0,1 equiv.), se combinaron en un vial seco equipado con una barra de agitación bajo argón. Se adicionó 1,4 dioxano (0,1 M) seguido de una suspensión premezclada de terc-butóxido de potasio (2,2 equiv.), y fenol (2,1 equiv.), en 1,4-dioxano (0,6 M). Después de purgar con argón, la reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF (2,0 mL), luego se filtró si es necesario para remover los sólidos. El filtrado se sometió a purificación por HPLC preparativa para obtener el producto indicado.

La estructura de "RuPhos Pd G3" (CAS: 1445085-77-7) es:



Procedimiento general B:

- 5 En un recipiente de reacción de tamaño adecuado, la amina secundaria adecuada (5 equiv.), N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (1 equiv.), BrettPhos Pd G3 (0,1 equiv.), se combinaron en un vial seco equipado con una barra de agitación bajo argón. Se
- 10 adicionó 1,4 dioxano (0,1 M) seguido de una suspensión premezclada de terc-butóxido de potasio (2,2 equiv.), y fenol (2,1 equiv.), en 1,4-dioxano (0,6 M). El vial se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF (2,0 mL), luego se filtró si es necesario para remover los sólidos. El filtrado se sometió a purificación por HPLC preparativa para obtener el producto indicado.
- 15 La estructura de "BrettPhos Pd G3" (CAS: 1470372-59-8) es:



Procedimiento general C:

- 20 A un vial de 1 dram se adicionó el clorhidrato de amina (0,141-0,282 mmol), luego dioxano anhidro (1,0 mL). Al vial se le adicionó terc-butóxido de potasio (1,0-1,2 equiv.). El vial se selló, luego la mezcla se mezcló vigorosamente durante 2-3 minutos. La solución se diluyó con Et₂O (1,0 mL) y luego se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,4 micras. El filtrado se concentró bajo una corriente de gas nitrógeno hasta que el volumen de la solución se redujo a menos de 1,0 mL. El
- 25 residuo se diluyó con dioxano hasta un volumen final de 1,0 mL. Esta solución se usa en el siguiente procedimiento, donde los equivalentes de reacción se han ajustado de modo que el bromuro sea limitante (1 equiv.). A un vial de vidrio de 5 mL equipado con una barra de agitación se adicionó el bromuro (0,028-0,056 mmol, 1,0 equiv.), RuPhos Pd G3 (0,1 equiv.), fenol (2,5 equiv.), y terc-butóxido de potasio (2,1 equiv.), en ese orden. El vial se tapó con un sello de septo y luego se colocó bajo una atmósfera de Ar (vacío/llenado x 3). Al vial se le adicionó la solución de amina generada anteriormente
- 30 (5 equiv.). El vial se colocó de nuevo bajo una atmósfera de Ar (vacío/llenado x 3, efervescencia leve observada durante el paso de vacío). El vial se colocó en un baño/bloque de calentamiento a 100 °C con agitación durante 0,5 a 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF (2,0 mL), luego se filtró si es necesario para remover los sólidos. El filtrado se sometió a purificación por HPLC preparativa para obtener el
- 35 producto indicado.

Purificación por HPLC:

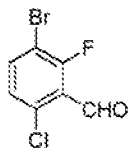
- La purificación por HPLC se realizó usando una de las condiciones indicadas a continuación, opcionalmente seguida por una segunda purificación por HPLC usando una condición diferente indicada a continuación. Con base en los datos
- 40 analíticos de HPLC obtenidos en la mezcla de reacción cruda, la condición de purificación se optimizó para cada compuesto objetivo modificando el Solvente A inicial: Relación de Solvente B, el tiempo de gradiente, el Solvente A final: Relación de Solvente B, y el tiempo de retención en el Solvente A final: Concentración de solvente B.

- 45 HPLC Condición A: Columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 21,2 x 100 mm, partículas de 5 µm; Solvente A = Ácido fórmico al 0,1% en 100% de agua. Solvente B = Acetonitrilo. Velocidad de Flujo = 40 mL/min. Longitud de onda = 215 y 254 nm. Intervalo ESI+: 150 a 1500 dalton.

ES 2 971 987 T3

- HPLC Condición B: Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 μm ; Solvente A: agua:MeCN 95:5 con TFA al 0,1%, Solvente B: MeCN: agua 95:5 con TFA al 0,1%. Velocidad de Flujo = 42 mL/min. Longitud de onda = 220 y 254 nm.
- 5 HPLC Condición C: Columna: Waters Xterra C18, 19 x 100 mm, 10 μm partículas; Solvente A = NH_4OH al 0,1% en 100% de Agua. Solvente B = Acetonitrilo. Velocidad de Flujo = 40 mL/min. Longitud de onda = 215 y 254 nm. Intervalo ESI +: 150 a 1500 dalton.
- 10 Métodos generales de análisis de LCMS:
- LCMS Método A:
- 15 Longitud de onda1: 220 nm, Longitud de onda2: 254 nm, Volumen de Inyección: 5,00 μl , Tiempo de Detención: 4,00, Grad. Tiempo: 3,0, % Inicio B: 0, % Fin B: 100, Flujo Total: 0,80 ml/min, Solvente A: 95:5 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Solvente B: 5:95 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm partículas.
- LCMS Método B:
- 20 Longitud de onda1: 220 nm, Longitud de onda2: 254 nm, Volumen de Inyección: 5,00 μl , Tiempo de Detención: 4,00, Grad. Tiempo: 3,0, % Inicio B: 20, % Fin B: 100, Flujo Total: 1,20 ml/min, Solvente A: 95:5 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Solvente B: 5:95 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm partículas.
- LCMS Método C:
- 25 Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 μm partículas; Solvente A = 0,1% de ácido fórmico en 100% de agua. Solvente B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo al 100%. Velocidad de Flujo = 0,8 mL/min. % Inicio B = 5. % Final B = 95. Tiempo de gradiente = 1,6 min, luego una retención de 0,25 min a 95% B. Longitud de onda = 215 nm.
- 30 LCMS Método D:
- Columna: Waters XTerra C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm partículas; Solvente A = NH_4OH al 0,1% en 100% de Agua. Solvente B = Acetonitrilo. Velocidad de Flujo = 2,5 mL/min. % Inicio B = 5. % Final B = 95. Tiempo de gradiente = 4 min, luego una retención de 1 min a 95% B. Longitud de onda = 215 nm y 254 nm.
- 35 LCMS Método E:
- Columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm partículas; Solvente A = ácido fórmico al 0,1% en 100% de Agua. Solvente B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo al 100%. Velocidad de Flujo = 1 mL/min. % Inicio B = 5. % Final B = 95. Tiempo de gradiente = 2,1 min, luego un mantenimiento de 0,3 min al 95% B. Longitud de onda = 215 y 254 nm.
- 40 LCMS Método F:
- Columna: Acquity BEH C18, 2,1 x 100 mm, 1,7 μm partículas; Solvente A = 0,05% TFA en agua; Solvente B = MeCN. Velocidad de flujo = 0,45 mL/min. Temperatura de columna = 35 $^\circ\text{C}$. Longitud de onda = 214 nm. Gradiente (minuto/%B): 0/3, 0,4/3, 7,5/98, 9,5/98, 9,6/3, 10/3.
- 45 LCMS Método G:
- 50 Columna: Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm partículas; Solvente A = ácido fórmico al 0,1% en agua; Solvente B = ácido fórmico al 0,1% en MeCN. Velocidad de flujo = 0,6 mL/min. Temperatura de columna = 35 $^\circ\text{C}$. Detectado por la matriz de diodos. Gradiente (minuto/%B): 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3.

Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído

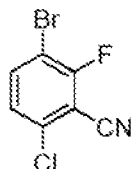


55

A una solución agitada de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (200 g, 0,955 mol, 1,0 equiv.), en THF anhidro (2,0 L) se adicionó una solución de LDA en THF (2,0 M, 620 mL, 1,24 mol, 1,3 equiv.), a -50 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó

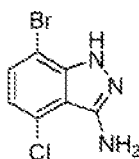
5 calentar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y lentamente a la mezcla se adicionó DMF (184,8 mL, 2,48 mol, 2,6 equiv.), manteniendo una temperatura de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se dejó calentar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30-45 min a la misma temperatura ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$). La mezcla se extinguió mediante la adición lenta de agua enfriada con hielo (2,0 L). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2,0 L) y agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se reservó; la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1,0 L); HCl 1,0 N (1,0 L) y luego solución de NaCl al 15% (2,0 L). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 ; se filtró; y luego se concentró *in vacuo*. El sólido crudo resultante se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento del producto crudo: 210,0 g (93%).

10 *Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo*



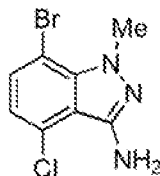
15 A una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (210,0 g, 0,89 mol, 1,0 equiv.), en agua (2,1 L) a temperatura ambiente se adicionó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (175,15 g, 1,55 mol, 1,75 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1-1,5 h. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua. El sólido húmedo se secó bajo vacío a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12-15 h para obtener 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído, 190,0 g (91%).

20 *Preparación de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina*



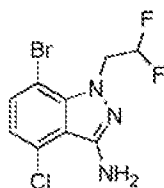
25 A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 L equipado con un condensador refrigerado por agua, un termómetro y un agitador mecánico se adicionó 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (100 g, 427 mmol) y etanol (500 mL). A la solución se adicionó hidrato de hidrazina (104 mL, 2133 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h, después de lo cual la mezcla se convirtió en una solución homogénea y el análisis de LCMS indicó que se completó la reacción. La solución se dejó enfriar a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se adicionó agua (1 L) lentamente para producir un precipitado blanco como una suspensión espesa. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se aislaron mediante filtración. Los sólidos se lavaron con agua (1 L) y luego se secaron bajo vacío a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina como un sólido naranja pálido, 103 g (98%). RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 12,21 (bs, 1H), 7,41 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 5,34 (bs, 2H) ppm.

35 *Preparación de 7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-amina*



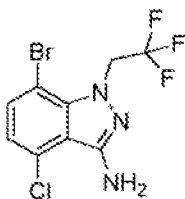
40 A una solución de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (360,0 g, 1,55 mol, 1,0 equiv.), en etanol (1,08 L) se adicionó sulfato de metilhidrazina (1,11 kg, 7,73 mol, 5,0 equiv.), seguido de la adición de trietilamina (1,3 L, 9,3 mol, 6,0 equiv.), a $25\text{-}35\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a la mezcla se adicionó agua (3,0 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua. El sólido húmedo se secó bajo vacío a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12-15 horas. El material se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos :EtOAc 90:10 \rightarrow 60:40) para obtener 7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-amina como un sólido amarillo pálido, 185,0 g (46%).

45 *Preparación de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina*



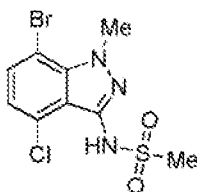
5 A una solución agitada de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (128,0 g, 0,52 mol, 1,0 equiv.), en THF seco (1,92 L) a 0 °C se adiciónó 'BuOK (76 g, 0,67 mol, 1,3 equiv.), en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C; luego a la solución se adiciónó lentamente 2,2-difluoroetil trifluoro-metanosulfonato (122,5 g, 0,57 mol, 1,1 equiv.), a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (3,0 L) y MTBE (2 x 1,5 L). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 1,2 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexanos :EtOAc 95:5→90:10). Las fracciones que contienen producto contaminadas con el regioisómero no deseado se concentraron y luego se trituraron con DCM (5 mL/g) para obtener el producto puro deseado que luego se combinó con fracciones del material puro. Este proceso obtuvo 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina como un sólido amarillo claro, 110 g (68%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,55 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,96 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,1-6,5 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,94 (dt, 2H, 7=3,8, 14,1 Hz).

15 *Preparación de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina*



20 A una solución agitada de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (70 g, 284 mmol, 1,0 equiv.), en DMF seco (700 mL) a temperatura ambiente se adiciónó en porciones CS₂CO₃ (184 g, 568 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adiciónó lentamente a temperatura ambiente trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (72,5 g, 312 mmol, 1,10 equiv.). Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (700 mL) sobre la cual se formó un precipitado. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (500 mL). El producto húmedo se disolvió en DMF (350 mL) y luego se diluyó con agua (350 mL) a temperatura ambiente. La masa se agitó durante 30 min, luego los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (200 mL) seguido de hexanos (700 mL). Los sólidos húmedos se secaron bajo vacío a 50-55 °C durante 18-20 h para obtener 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (4) como un sólido amarillo claro, 64,0 g (69%).

30 *Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida*

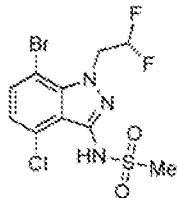


35 A una solución de 7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-amina (90 g, 0,34 mol, 1,0 equiv.), en CH₂Cl₂ (900 mL) se adiciónó diisopropiletilamina ("DIPEA", 180,4 mL, 1,04 mol, 3,0 equiv.), y 4-dimetilaminopiridina ("DMAP", 2,07 g, 0,017 mol, 0,05 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 min, luego se enfrió a 0 °C y se adiciónó cloruro de metanosulfonilo (67,7 mL, 0,87 mol, 2,5 equiv.), dando por resultado una exoterma observada. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura 3 h después de lo cual se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con diclorometano (1,0 L) y luego se lavó con agua (2,0 L) seguido de HCl ac., (1,0 M, 1,0 L) y luego salmuera (1,5 L). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄; se filtró y luego se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se disolvió en EtOH (1,8 L). A la solución se adiciónó NaOH ac., (20%, 650 mL) a temperatura ambiente después de lo cual se observó una ligera exoterma. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se convirtió en una solución homogénea. La solución se diluyó con agua (2,0 L) y el pH se ajustó a pH 2-3 usando, HCl ac., (1,0M, aprox. 3,0 L). El precipitado que se formó se recolectó por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y luego se secaron *in vacuo* para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-

metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida como un sólido blanquecino, 96 g (82%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 7=7,9 Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 6,95 (d, 7=7,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). LC/MS (M+H)⁺ = 337,80.

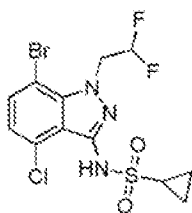
Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida

5



A una solución agitada de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (40,0 g, 0,12 mol, 1,0 equiv.), en DCM seco (400 mL) se adicionó DIPEA (67 mL, 0,38 mol, 3,0 equiv.), y DMAP (0,78 g, 0,0064 mol, 0,05 equiv.). La solución se agitó durante 5 min, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a la mezcla se adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (31,0 mL, 0,38 mol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con DCM (2 x 2,5 L) y agua (2,0 L). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 1,5 L); salmuera (1,5 L); se secó sobre Na₂SO₄; se filtró; y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en etanol (320 mL) y a la solución se adicionó, NaOH ac., (20% p/p, 320 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (1,0 L) y se acidificó a pH 2-3 usando, HCl ac., (1,0 M). Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración. Los sólidos se trituraron con hexanos:EtOAc (95:5, 10 V) y nuevamente se aislaron por filtración. Los sólidos húmedos se secaron bajo vacío a 50 °C para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (5) como un sólido amarillo claro, 45,7 g (91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,16 (tt, J₁ = 4,3 Hz, J₂ = 8,6 Hz, J₃ = 55,4 Hz, 1H), 5,15 (td, J₁ = 4,3 Hz, J₂ = 12,7 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H).

Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida



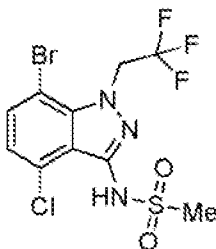
25

A una solución agitada de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (10 g, 0,032 mol, 1,0 equiv.), en piridina seca (100 mL) se adicionó cloruro de ciclopropilsulfonilo (18,1 g, 0,128 mol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con MTBE (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 300 mL), salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El material crudo resultante se trituró con hexanos (15 V) para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida como un sólido rojo claro, 11,1 g (82%).

30

Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida

35

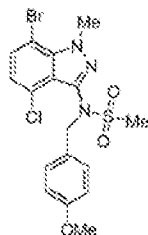


A una solución agitada de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (60 g, 182,64 mmol, 1,0 equiv.), en DCM seco (600 mL, 10 V) se adicionó DIPEA (94,8 mL, 547,92 mmol, 3,0 equiv.), y DMAP (1,11 g, 9,13 mmol, 0,05 equiv.). Después de agitarse durante 15 min, la solución se enfrió a 0 °C. A la solución se adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (52,3 g, 456,6 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción luego se permitió calentar a temperatura ambiente

40

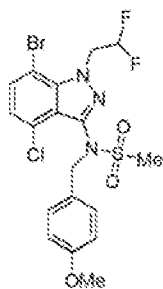
y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción (bis-mesilación) se monitoreó por TLC. Después de determinar que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con DCM (200 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se aisló y se lavó con agua (500 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en etanol (600 mL) y a la solución se adicionó, NaOH ac., (20% p/p, 600 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (mono desmesilación, monitoreada por TLC), la solución se diluyó con agua (300 mL) y se acidificó a pH 2-3 usando, HCl ac., (1,0 M). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua. Los sólidos se secaron bajo vacío a 50-55 °C. El material sólido se purificó adicionalmente por trituración usando hexanos:EtOAc (95:5, 15V) para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida como un sólido amarillo claro, 55,1 g (75%).

Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



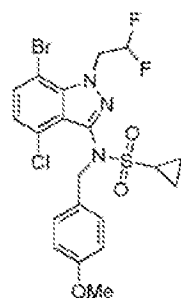
A una mezcla de N-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (49 g, 0,144 mol, 1,0 equiv.), en DMF (980 mL) se adicionó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (23,54 mL, 0,17 mol, 1,2 equiv.). A la mezcla se adicionó carbonato de cesio (61,3 g, 0,18 mol, 1,3 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se vertió en agua (2,0 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,0 L); se secaron sobre Na_2SO_4 ; se filtraron y luego se concentraron *in vacuo*. El residuo se cristalizó a partir de hexanos:EtOAc (9:1, 120 mL) para obtener el producto deseado N-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metano sulfonamida como un sólido blanco. Rendimiento: 62 g (94%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, 7=7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, 7=8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, 7=7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, 7=8,5 Hz, 2H), 4,99 (br s, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



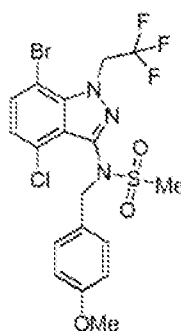
A una solución agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (45,7 g, 0,117 mol, 1,0 equiv.), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (22,1 g, 0,141 mol, 1,2 equiv.), en DMF (460 mL, 10 V) se adicionó carbonato de cesio (49,8 g, 0,152 mol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (2,0 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,0 L), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El material crudo resultante se sometió a purificación en columna de gel de sílice (eluyendo con hexanos:EtOAc 85:15 \rightarrow 75:25) para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida como un sólido amarillo claro, 56 g (93%).

Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida



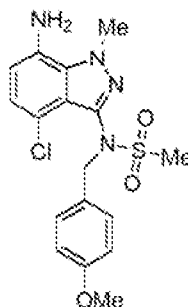
5 A una mezcla agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (15 g, 0,036 mol, 1,0 equiv.), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (6,79 g, 0,043 mol, 1,2 equiv.), en DMF (150 mL) se adicionó carbonato de cesio (15,32 g, 0,047 mol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se vertió en agua (300 mL) y el producto se extrajo con MTBE (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El material crudo resultante se sometió a purificación en columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc 80:20 → 75:25) para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida como un líquido gomoso, 16,5 g (86%).

Preparación de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



15 A una solución agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (6,0 g, 14,77 mmol, 1,0 equiv.), en DMF seco (60 mL, 10 V) a temperatura ambiente se adicionó en porciones CS₂CO₃ (6,25 g, 19,20 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego a la mezcla se adicionó lentamente 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,77 g, 17,724 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua enfriada con hielo (60 mL) y acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se aisló; se lavó con agua (40 mL); se secó sobre Na₂SO₄; se filtró y se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se trituró usando hexanos:EtOAc (97:3, 15V) para obtener N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida como un sólido amarillo claro, 7,0 g (90%).

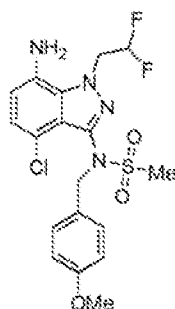
25 Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



30 A una solución agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (55 g, 0,12 mol, 1,0 equiv.), en NMP (900 mL) a temperatura ambiente se adicionó yoduro de cobre (I) (4,57 g, 0,024 mol, 0,2 equiv.), ascorbato de sodio (47,4 g, 0,24 mol, 2 equiv.), y (1R,2R)-N₁,N₂-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,52 g, 0,06 mol, 0,5

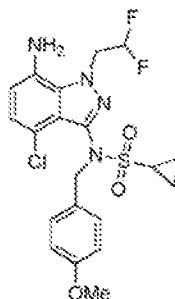
equiv.), a temperatura ambiente. Luego, una solución de azida de sodio (23,3 g, 0,36 mol, 3,0 equiv.), en agua (182 mL). La mezcla se calentó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1,5 L), luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla filtrante se extrajo con EtOAc (500 mL). El filtrado combinado se diluyó con agua (2,0 L) y la capa orgánica se aisló y se reservó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1,0 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,0 L); salmuera (1,0 L); se secaron sobre Na₂SO₄; se filtraron; y se concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→80:20) para obtener el compuesto del título, N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil) metanosulfonamida, como un sólido blanquecino, 27,0 g (57%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,29 (m, 2H), 6,89 (d, 7=7,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,48 (d, 7=7,8 Hz, 1H), 5,11 (br.s, 1H), 4,81 (br.s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,80 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). LC/MS (M+H)⁺ = 395,00.

Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



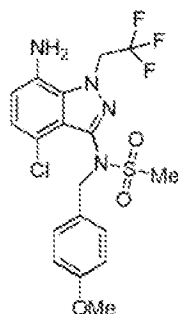
A una solución agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (62 g, 0,12 mol, 1,0 equiv.), en NMP (745 mL) a temperatura ambiente se adicionó yoduro de cobre (I) (4,64 g, 0,024 mol, 0,2 equiv.), ascorbato de sodio (48,3 g, 0,24 mol, 2 equiv.), y (1R,2R)-N₁,N₂-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8,7 g, 0,06 mol, 0,5 equiv.). A la mezcla se adicionó una solución de azida de sodio (23,8 g, 0,36 mol, 3,0 equiv.), en agua (204 mL). La mezcla se calentó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (1,5 L). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de filtro se extrajo con EtOAc (500 mL). El filtrado combinado se diluyó con agua (2,0 L), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1,0 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,2 L), salmuera (1,0 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos :EtOAc 100:0→75:25) para obtener el compuesto del título, N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida, como un sólido blanquecino, 23,0 g, (44%).

Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida



A una solución agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (32 g, 0,059 mol, 1,0 equiv.), en NMP (512 mL) a temperatura ambiente se adicionó yoduro de cobre (I) (2,27 g, 0,012 mol, 0,2 equiv.), ascorbato de sodio (23,7 g, 0,12 mol, 2 equiv.), y (1R,2R)-N₁,N₂-dimetilciclohexano-1,2-diamina (4,25 g, 0,03 mol, 0,5 equiv.). A la mezcla se adicionó una solución de azida de sodio (11,6 g, 0,18 mol, 3,0 equiv.), en agua (112 mL). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1,2 L). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, al extraer con EtOAc (300 mL). El filtrado combinado se vertió en agua (1,5 L) y la capa orgánica se aisló y se reservó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 0,8 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (0,8 L), salmuera (0,8 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos :EtOAc 100:0→80:20) para obtener el compuesto del título, N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida, como un sólido blanquecino, 14,2 g, (50%).

Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



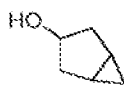
5

A una solución agitada de N-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (3 g, 5,69 mmol, 1,0 equiv.), en NMP (45 mL) se adicionó a temperatura ambiente yoduro de cobre (I) (0,22 g, 1,13 mmol, 0,2 equiv.), ascorbato de sodio (2,25 g, 11,38 mmol, 2 equiv.), y (1R,2R)-N₁,N₂-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,4 g, 2,84 mmol, 0,5 equiv.). A la mezcla se adicionó una solución de azida de sodio (1,1 g, 17,07 mmol) en agua (15 mL). La mezcla se calentó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de lecho de Celite, extrayendo con EtOAc (30 mL). El filtrado combinado se vertió en agua (50 mL) y la capa orgánica se aisló y se reservó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→75:25) para obtener el compuesto del título, N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida, como un sólido blanquecino, 1,6 g, (61%).

10

15

Preparación de biciclo[3.1.0]hexan-3-ol



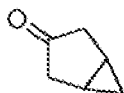
20

A una solución agitada de ciclopent-3-enol (130 g, 1545 mmol) en DCM (1200 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0-5 °C se adicionó gota a gota una solución de dietil zinc en hexano (1,0 M, 3091 mL, 3091 mmol) durante un período de 3 h. A la solución a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de diyodometano (249 mL, 3 091 mmol) en DCM (300 mL) durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C, tras lo cual se observó la formación de una precipitación blanca. La mezcla se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/pet al 20%, R_f = 0,3, UV-inactivo, PMA-activo). La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1,5 L). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 1L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida para obtener biciclo[3.1.0]hexan-3-ol crudo como líquido rojo, 180 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,41 - 4,35 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,73 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 0,57 - 0,43 (m, 2H). GCMS: m/z = 98,1).

25

30

Preparación de biciclo[3.1.0]hexan-3-ona



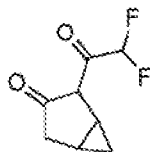
35

A una solución agitada de biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (210 g, 2054 mmol) en DCM (5000 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0 °C se adicionó periodinano de Dess-Martin en porciones (954 g, 225 mmol). La mezcla se dejó calentar a 27 °C y luego se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, Acetona/Hex al 20%, R_f = 0,3, UV inactivo, PMA-activo). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se lavó con, NaOH ac., (1N, 8x 1 L). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (5X1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida (temperatura de baño: 20 °C) para obtener biciclo[3.1.0]hexan-3-ona cruda como un líquido marrón. El líquido se purificó adicionalmente por destilación descendente a 70 °C para obtener biciclo[3.1.0]hexan-3-ona como un líquido viscoso amarillo pálido, 125 g (62%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,17 - 2,12 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 1H), -0,01 - -0,08 (m, 1H); GCMS: M/Z = 96,1.

40

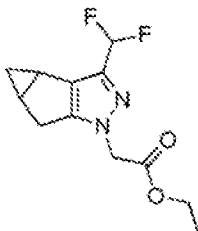
45

Preparación de 2-(2,2-difluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona



5 A una solución agitada de biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (125 g, 1274 mmol) en THF (1500 mL) bajo atmósfera de N₂ a -78 °C se adicionó LDA (2,0 M en THF, 0,701 L, 1402 mmol). La solución se agitó durante 1 h a -78 °C. A la solución se adicionó lentamente durante 30 minutos una solución de etildifluoroacetato (174 g, 1402 mmol) en THF (300 mL) manteniendo una temperatura de -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y luego se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, acetona/hexano al 20%, R_f = 0,3, UV -activo). La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de HCl ac., (1N, 2000 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(2,2-difluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona como un líquido viscoso amarillo pálido, 180 g (71%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,18 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,35 (d, J= 19,4 Hz, 1H), 2,14 (br s, 1H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,04-1,03 (m, 1H), 0,22-0,21 (m, 1H), LCMS: M/Z = 173,17).

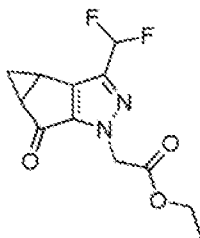
Preparación de 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo.



20 A una solución agitada de 2-(2,2-difluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (180 g, 910 mmol) en etanol (2 L) bajo atmósfera de N₂ a 27 °C se adicionó clorhidrato de 2-hidrazinilacetato de etilo (422 g, 2729 mmol) seguido de ácido sulfúrico (20 mL, 375 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. y luego se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, acetona/hexano al 20%, R_f = 0,3, UV-activo). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (2000 mL) y se lavó con agua (2x1 L), salmuera (1,0 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (pet.:acetona 100:0→98:2) para obtener 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo como un sólido blanquecino, 110 g (46%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,86 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,14 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,19 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,14 (q, J= 4,3 Hz, 1H).

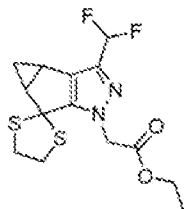
Preparación de 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo.



35 A una solución agitada de 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (110 g, 422 mmol) y Celite (395 g) en ciclohexano (3,5 L) a 0 °C se adicionó en porciones dicromato de piridinio (794 g, 2110 mmol). A la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó gota a gota hidroperóxido de terc-butilo (355 mL, 2130 mmol) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 27 °C y luego se agitó a esa temperatura durante 48 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, acetona/pet al 30%, R_f = 0,4, UV -activo). La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se extrajo con EtOAc (1000 mL). El filtrado se lavó con Na₂S₂O₃

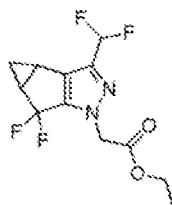
ac., (2x500 mL); FeSO₄ ac., saturado (300 mL); y luego salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título crudo (150 g).

5 *Preparación de 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo.*



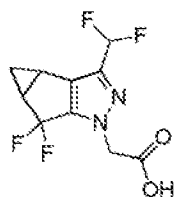
10 A una solución agitada de 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (75 g, 269 mmol) en DCM (1500 mL) a 27 °C bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó etano-1,2-ditiol (43,0 mL, 511 mmol) seguido de la adición de ácido acético de trifluoruro de boro (72,6 mL, 511 mmol). La solución se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, acetona/Pet al 20%, R_f = 0,35, UV-Activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ ac. saturado (500 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 X 1000 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1000 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener un líquido marrón. Este material se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (Pet.:EtOAc 95:5→90:10) para obtener 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo como un sólido blanquecino, 80 g (74%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,61 (t, J= 55,2 Hz, 1H), 5,00 - 4,85 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 4H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 4H), 0,65 - 0,60 (m, 1H). LCMS M+H = 346,9.

20 *Preparación de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo*



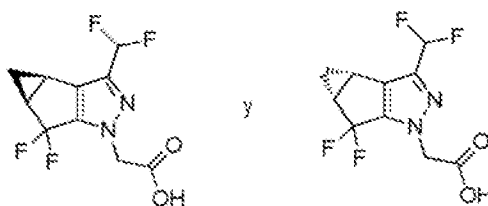
25 A una solución agitada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (26,3 g, 92 mmol) en DCM (20 mL) a -70 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó HF-piridina (2,460 g, 24,83 mmol). La solución fue durante 30 min. A la solución se adicionó una solución de 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-1,3]ditiolano)-1(3bH)-il)acetato de etilo (10 g, 25 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a -40 °C y luego se agitó a esa temperatura durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 30%, R_f = 0,3, UV inactivo). La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ ac., sat., (200 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL); se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtraron; y se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido marrón. Este material se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (Pet.:EtOAc 100:0→75:25) para obtener 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo como un sólido amarillo pálido, 8,5 g (91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 2,51 - 2,37 (m, 2H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 3H), 1,14-1,08 (m, 1H). LCMS M+H = 293,07.

40 *Preparación de ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético*



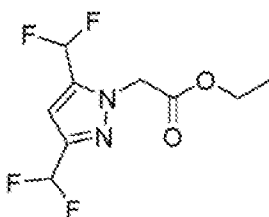
A una solución agitada de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (15 g, 50 mmol) en THF (17 mL) y MeOH (66 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó una solución de LiOH (1,788 g, 74,7 mmol) en agua (66 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y luego se agitó durante 3 h a esa temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, MeOH/DCM al 5%, R_f = 0,2, UV Activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida; se diluyó con agua (50 mL); y se lavó con EtOAc (2 x 250 mL) para remover las impurezas. La capa acuosa se ajustó a pH 2-3 usando HCl ac., (1M), luego se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtraron; y concentraron bajo presión reducida para obtener ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético como un sólido blanquecino, 14 g (98%). LCMS M+H = 265,15.

Separación que obtiene ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético y ácido 2-((3bR,4aS)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético



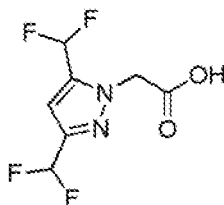
Se disolvió ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (5,5 g) en isopropanol (20 mL). La solución se sometió en porciones a separación quiral SFC como sigue: Instrumento = Thar 80; columna = Chiralpak IC 30x250mm, 5 micras; solvente A = CO₂ supercrítico; solvente B = isopropanol con isopropilamina al 0,5% (v/v); composición de eluyente = 70%A:30%B; velocidad de flujo = 65 g/min; contrapresión = 100 bar; temperatura = 30 °C; volumen de inyección = 2,5 mL; detección = 220 nm. Se recolectó ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético como pico que eluye de 7,5 min a 14 min.; se recolectó ácido 2-((3bR,4aS)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético como pico que eluye de 2,7 min a 5,8 min. Para cada enantiómero, la solución resultante se concentró a presión reducida y los sólidos resultantes se disolvieron en EtOAc, luego se lavaron dos veces con ácido cítrico acuoso (1M) seguido de agua seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄; se filtró; luego se concentró *in vacuo* para obtener el enantiómero separado en una recuperación de 80-90%.

Preparación de 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo



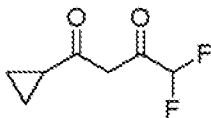
A una solución agitada de 1,1,5,5-tetrafluoropentano-2,4-diona (15 g, 87 mmol) en etanol (150 mL) bajo atmósfera de N₂ a 26 °C se adicionó ácido sulfúrico (1,394 mL, 26,2 mmol) seguido de clorhidrato de aminoglicinato de etilo (16,17 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y luego se agitó durante 3 h a esa temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/pet al 30%, R_f = 0,4, UV-activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego concentraron bajo presión reducida para obtener 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo como un sólido amarillo pálido, 22,0 g (86%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,91 - 6,52 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 3H). LCMS: (M+H) = 255,21, Pureza LCMS = 86,6%.

Preparación de ácido 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético



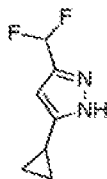
5 A una solución agitada de 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (22 g, 75 mmol) en THF (50 mL) y metanol (25 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de hidróxido de litio (5,41 g, 226 mmol) en agua (25 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y luego se agitó durante 16 h a esa temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/pet al 50%, R_f = 0,2, UV-activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (100 mL) y la solución se ajustó a pH 3 usando, HCl ac., (2 N). La solución se extrajo con EtOAc (4 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego concentraron bajo presión reducida para obtener 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético como ácido sólido amarillo pálido, 15 g (87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,53 - 13,24 (m, 1H), 7,46 - 7,07 (m, 3H), 5,14 (s, 2H). LCMS: (M-H) = 225,15; Pureza LCMS = 98,7%.

15 *Preparación de 1-ciclopropil-4,4-difluorobutano-1,3-diona*



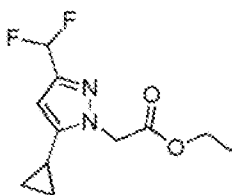
20 A una solución agitada de 1-ciclopropiletan-1-ona (20 g, 238 mmol) en éter dietílico (2000 mL) bajo atmósfera de N₂ a -78 °C se adicionó lentamente NaHMDS (119 mL, 238 mmol) durante un período de 20 min. La solución se agitó durante 45 min a -78 °C. A la solución se adicionó 2,2-difluoroacetato de etilo (75 mL, 713 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 27 °C y luego se agitó durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se extinguió con agua (80 mL) y se lavó con éter dietílico (100 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl ac., (1N, 20 mL) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener 1-ciclopropil-4,4-difluorobutano-1,3-diona como un aceite amarillo pálido de 25 g (65%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,07 - 5,87 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H).

30 *Preparación de 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol*



35 A una solución agitada de 1-ciclopropil-4,4-difluorobutano-1,3-diona (25 g, 154 mmol) en etanol (250 mL) a 27 °C se adicionó hidrazina.H₂O (16,13 mL, 385 mmol) seguido de adición gota a gota de ácido clorhídrico (0,18 mL, 5,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 6 h. La reacción se monitoreó por TLC (EtOAc al 50% en éter de petróleo; RF: 0,2; Detección: KMnO₄ activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol como un líquido amarillo 20 g (79%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,79 - 6,49 (m, 1H), 6,24 - 6,08 (m, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,09 - 0,91 (m, 2H), 0,79 - 0,56 (m, 2H) LCMS: M+H = 159,11, pureza = 96,91%.

40 *Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo:*

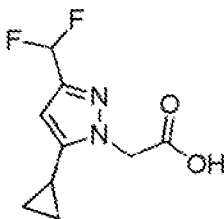


5 A una solución agitada de 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol (20 g, 123 mmol) en acetonitrilo (200 mL) a 27 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó DIPEA (53,5 mL, 306 mmol) seguido de bromoacetato de etilo (27,3 mL, 245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 48 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, Fase móvil: Acetato de etilo al 30% en éter de petróleo; RF: 0,5 y KMnO₄ activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (500 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo vacío para obtener el compuesto crudo como un aceite marrón (30 g). Este material se sometió a cromatografía en gel de sílice (pet.:EtOAc

 10 80:20→70:30) para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo como una mezcla de regioisómeros, 25 g. El material se purificó adicionalmente por HPLC usando las siguientes condiciones: Columna = KROMOSIL FENILO, 25 x 150 mm, 10 pm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo = 25 mL/min; temperatura = ambiente; Gradiente (minuto/%B) = 0/10, 2/10, 10/30, 15/30, 15,2/100, 18/100, 18,2/10. Las fracciones que contienen el producto deseado se mezclaron y luego se concentraron bajo

 15 presión reducida para obtener una mezcla acuosa. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo como un aceite amarillo pálido, 2,1 g (24%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,05 - 6,69 (m, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 3H), 0,98 - 0,86 (m, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 2H). LCMS: M+H = 245,31, pureza = 98,89%.

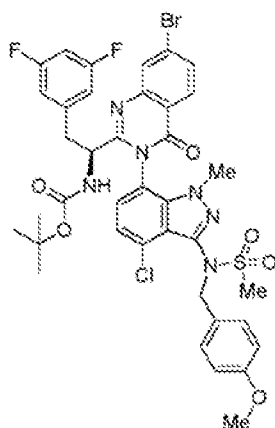
20 *Preparación de ácido 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético*



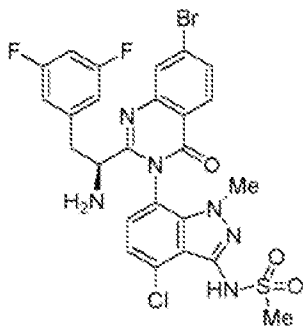
25 A una solución agitada de 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (2,1 g, 8,60 mmol) en THF:metanol (5 mL:2 mL) a 27 °C se adicionó una solución de LiOH (1,647 g, 68,8 mmol) en agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, acetato de etilo; Rf: 0,1, UV inactivo y KMnO₄ activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla acuosa resultante se diluyó con agua (50 mL) y luego se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa acuosa se enfrió

 30 a 0 °C y luego se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl ac., (2N). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y luego se secó bajo vacío para obtener ácido 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético como un sólido blanquecino, 1,3 g (70%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,27 - 13,10 (m, 1H), 7,02 - 6,72 (m, 1H), 6,21 - 6,10 (m, 1H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,71 - 0,58 (m, 2H). LCMS: M+H = 217,20, pureza = 99,52%.

35 *Preparación de (S)-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo*

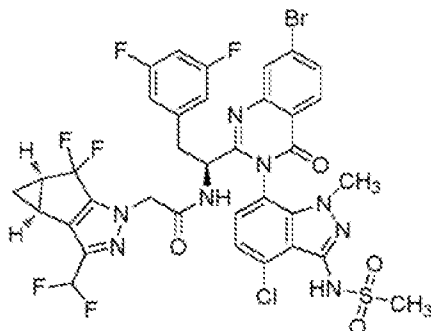


- 5 A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (3,82 g, 12,66 mmol), ácido 2-amino-4-bromobenzoico (3,01 g, 13,93 mmol) y N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (5 g, 12,66 mmol) en piridina (50 mL) se adicionó fosfito de difenilo (9,80 mL, 50,6 mmol). La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (70 °C) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. Luego, la mezcla se diluyó con EtOAc (aproximadamente 500 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (0,5 M, 2 x 50 mL), luego NaOH acuoso (1 M, 3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 330 g, gradiente de hexanos:EtOAc 0:100→50:50) para obtener (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (6,2 g, 7,22 mmol, 57,1 % de rendimiento) como una espuma sólida de color amarillo pálido (mezcla inseparable de atropisómeros). LC/MS: m/z = 801,10 [M-tBu],
- 10
- 15 *Preparación de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida*



- 20 A una solución agitada de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (6,2 g, 7,22 mmol) en diclorometano (DCM) (50 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (20 mL, 260 mmol) seguido de ácido trifluorometanosulfónico (0,770 mL, 8,67 mmol). La solución roja oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS en este punto indica dos picos que contienen la masa de producto deseada, consistente con la presencia de dos atropisómeros diastereoméricos (relación de aproximadamente 30:70). La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se dividió entre EtOAc (300 mL) y, NaOH ac., (1M, 30 mL). La fase acuosa se probó y se determinó que es pH >=8,0. La fase orgánica se aisló y secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en tres porciones aproximadamente iguales a través de cromatografía C18 (275 g Columna RediSep Gold, Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1%; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; gradiente de 10-60 %B durante 30 min). Las fracciones que contienen el atropisómero principal (segunda elución) se combinaron, se ajustaron a pH 8 mediante la adición de NaOH 1M ac.; se extrajeron con acetato de etilo; se lavaron con salmuera (NaCl ac., sat.); se secó sobre Na₂SO₄; se filtró; y luego se concentró para obtener el atropisómero principal deseado (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (2,4 g, 3,76 mmol, 52% de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (d, 7=8,55 Hz, 1 H), 8,06 (d, 7=1,53 Hz, 1 H), 7,81 (dd, 7=8,55, 1,83 Hz, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 6,75 (br d, 7=7,02 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,56 (dd, 7=7,63, 5,19 Hz, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,81 (dd, 7=13,43, 8,24 Hz, 1 H). LCMS: m/z = 637,05 [M+H]⁺.
- 25
- 30
- 35

Preparación de N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

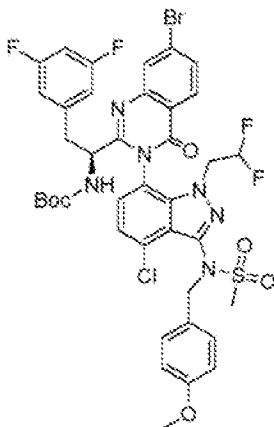


5

A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (2,08 g, 3,26 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (0,861 g, 3,26 mmol) y diisopropiletilamina ("DIPEA") (1,709 mL, 9,78 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 mL) se adicionó HATU (1,364 g, 3,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se adicionó amoníaco en metanol (2M, 3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se adicionó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo; se lavó con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró; y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→30:70) para obtener N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (2,5 g, 2,83 mmol, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18 (d, 7=8,24 Hz, 1 H), 7,88 (d, 7=1,53 Hz, 1 H), 7,72 (dd, 7=8,55, 1,83 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16 (d, 7=7,63 Hz, 1 H), 6,57 - 6,83 (m, 4 H), 6,38 (br d, 7=5,80 Hz, 2 H), 4,71 - 4,80 (m, 1 H), 4,63 (d, 7=6,71 Hz, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,18 (dd, 7=13,73, 6,10 Hz, 1 H), 2,86 (dd, 7=13,58, 7,48 Hz, 1 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,41 - 2,50 (m, 1 H), 1,42 - 1,50 (m, 1 H), 1,09-1,16 (m, 1 H). LCMS: m/z = 883,05 [M+H]⁺.

20

Preparación de (S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo

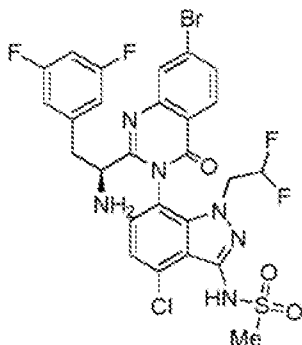


25

A una solución agitada de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (15 g, 49,8 mmol) y ácido 2-amino-4-bromobenzoico (10,76 g, 49,8 mmol) en piridina (150 mL) se adicionó fosfito de difenilo (9,64 mL, 49,8 mmol) a 27 °C. La mezcla se enjuagó con argón y luego se selló el matraz. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 27 °C y a la mezcla se le adicionó N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida. El matraz se selló y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 30%, R_f = 0,4, UV-activo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a 27 °C y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (Pet.:EtOAc 80:20→70:30) para obtener (S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanquecino, 18 g (35%). El material aislado es una mezcla de estereoisómeros. LCMS: M+H = 907,18 y 909,12; pureza = 89%.

35

Preparación de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida

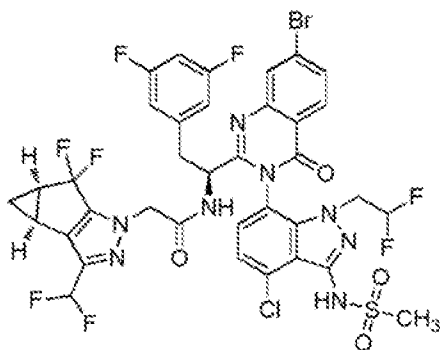


5

A una solución agitada de (S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (N68085-33-A2, 15 g, 14,70 mmol) en DCM (150 mL) a 27 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó TFA (150 mL, 1947 mmol). La solución se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se adicionó ácido trifílico (15 mL, 169 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 27 °C. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, 5% MeOH/DCM, R_f = 0,4, UV-activo). Al completar, el solvente se removió bajo una corriente suave de nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOAc (500 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 250 mL), salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanquecino. El análisis de LCMS del sólido encontró una relación de 75,42%: 21,47% de diastereómeros. El sólido crudo se sometió a cromatografía en columna de fase inversa C18 (Fase Móvil: A: TFA al 0,1% en agua y B: TFA al 0,1% en MeCN). Las fracciones puras que contienen el diastereómero principal (atropisómero) se combinaron concentradas bajo presión reducida. La solución acuosa resultante se hizo básica mediante la adición NaHCO₃; ac., sat., luego se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para obtener (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida como un sólido blanquecino, 8,0 g (76%). LCMS: M+H = 687,34, Pureza = 96%. Este material se purificó adicionalmente para aislar el enantiómero principal de la siguiente manera: Se disolvió (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (4,5 g, 6,28 mmol) en MeOH:MeCN (1:1, 170 mL). La solución se sometió en porciones a separación quiral SFC de la siguiente manera: columna = (R, R) WHELK-01, 30x250 mm, 5 micras; solvente A = CCL supercrítico; solvente B = metanol; composición del eluyente = 50%A:50%B; velocidad de flujo = 100 g/min; contrapresión = 90 bar; volumen de inyección = 1,1 mL; detección = 214 nm; tiempo de apilamiento = 6,8 min. Para cada enantiómero aislado, la solución resultante se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanquecino. (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida como se aisló como el pico de eluye de 6 min a 8 min y obtuvo 2,1 g (48%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,11-8,05 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 6,41-6,14 (m, 1H), 4,47-4,22 (m, 2H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 4H), 2,83-2,76 (m, 1H). LCMS: M+H = 687,04, pureza = 99%, pureza de HPLC quiral = 96%.

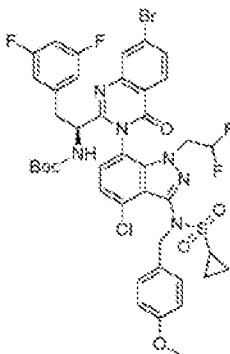
Preparación de N-((S)-1-(7-Bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

35



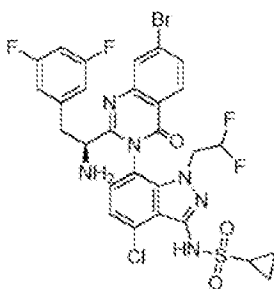
5 A una solución de (5)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (1,75 g, 2,52 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (0,739 g, 2,77 mmol), HOBt (0,424 g, 2,77 mmol) y EDC.HCl (0,579 g, 3,02 mmol) en DMF (15 mL) a 27 °C bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó N-metilmorfolina (2,215 mL, 20,15 mmol). La solución se agitó a 27 °C durante 36 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%. R_f = 0,5, UV-activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 mL) y se agitó durante 15 min. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua (50 mL) y se secó bajo vacío para obtener el producto crudo. Este material se trató con EtOAc (20 mL), se agitó durante 15 min y luego los sólidos se aislaron mediante filtración y se secaron bajo vacío para obtener N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como un sólido blanquecino, 1,6 g (64%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,00 (brs, 1H), 9,23 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 2,0, 2,1Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,92 (t, J= 51,7 Hz, 1H), 6,61(d, J= 6,3 Hz, 2H), 6,11 (t, J= 54,6 Hz, 1H), 4,72-4,57 (m, 2H), 4,38 (tt, J= 107, 2,9 Hz, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 1H), 0,87-0,82(m, 1H). LCMS: M+H = 933,13, pureza LCMS = 95%, pureza de HPLC = 96%, pureza de HPLC quiral = 97%.

20 *Preparación de (S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo*



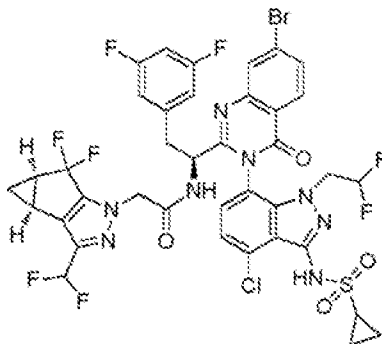
25 A una solución agitada de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (15 g, 49,8 mmol) y ácido 2-amino-4-bromobenzoico (12,91 g, 59,7 mmol) en piridina (150 mL) en un tubo sellado a 26 °C se adicionó fosfito de difenilo (35,7 mL, 184 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con burbujeo de N₂ para cada adición de reactivos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 26 °C, luego se adicionó N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (N66734-90-A2, 20,49 g, 34,9 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 30%. R_f = 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a 26 °C y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso (5% p/v, 2 x 150 mL), luego salmuera (250 mL); se secó sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtró; y se concentró bajo presión reducida para obtener un líquido gomoso marrón (40 g). El procedimiento anterior se repitió y el producto crudo de ambas iteraciones se combinó. Este material se sometió luego a cromatografía en columna de gel de sílice (pet.:EtOAc, 60:40→55:45) para obtener (S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros) como un sólido amarillo (42 g, 98%). LCMS: M+H = 933,88 & 935,88; pureza = 76,91%.

40 *Preparación de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida*



A una solución agitada de (S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (14 g, 11,53 mmol) en DCM (140 mL) a 27 °C bajo atmósfera de N₂ se adicionó TFA (140 mL). La solución se agitó durante 10 min. A la solución se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (7,16 mL, 81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 27 °C. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiCO₂, EtOAc/PET al 50%, R_f = 0,2). El solvente se removió bajo una corriente suave de nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOAc (500 mL) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 150 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto en crudo como un sólido blanquecino (12 g). El procedimiento anterior se repitió dos veces más y los sólidos crudos adicionales (2 x 14 g) se combinaron con los anteriores. El material combinado se disolvió en diclorometano (500 mL) y se concentró para obtener un sólido crudo homogéneo. Este material se lavó con éter de petróleo:EtOAc (80:20) y luego se secó bajo vacío para obtener un sólido marrón (30 g). Este material se sometió luego a cromatografía en fase inversa C18 bajo las siguientes condiciones: Columna = RediSep Gold HP C18 275 g; Fase móvil A = Agua:MeCN:TFA (950:50:1); Fase móvil B = Agua:MeCN:TFA (50:950:1); velocidad de flujo = 80 mL/min; perfil de gradiente (tiempo/%B) = 5/5, 5/10, 5/15, 10/20, 15/30, 20/40, 15/45, 10/50; temperatura = ambiente. Las fracciones del pico principal se agruparon y concentraron bajo presión reducida para remover el solvente no acuoso. La solución ac., resultante se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ ac., sat., (1000 mL), luego se extrajo con EtOAc (4 x 500 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para obtener (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (diastereómero individual) como un sólido blanquecino. El material se sometió luego a purificación por SFC bajo las siguientes condiciones: Columna/dimensiones = Chiralpak OX-H (30x250 mm), 5µ; Solvente A = CCE líquido; Solvente B = Metanol con dietilamina al 0,5%; Eluyente = A:B (70:30); Velocidad de flujo = 100,0 g/min; Contrapresión = 100,0 bar; Detección = UV (214 nm); volumen de inyección = 1,3 mL (93 mg/inyección); 160 inyecciones. Se recolectaron dos picos por separado y el pico principal se concentró bajo presión reducida para obtener (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (estereoisómero individual) en forma de un sólido de color amarillo pálido, 7,5 g (20%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,11- 8,04 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 6,38 - 6,19 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,3 - 3,20 (m, 1 H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 1,05 - 0,99 (m, 4H). LCMS: M+H = 712,94 y 714,94; pureza = 98,37%, pureza de HPLC quiral = 96 %.

Preparación de N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS, 4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

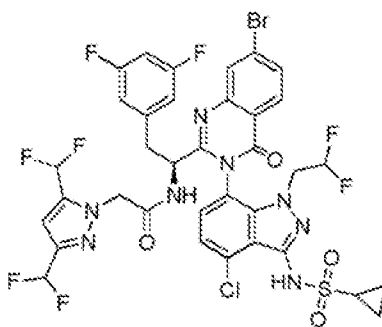


A una solución agitada de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (500 mg, 0,700 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (N68084-15-A1, 185 mg, 0,700 mmol) y HOBT (42,9 mg, 0,280 mmol) en DMF (5 mL) a 27 °C se adicionó N-metilmorfolina (0,308 mL, 2,80 mmol) y clorhidrato

de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (242 mg, 1,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%, R_f = 0,3, UV-activo). Al completar, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (70 mL) y luego se agitó durante 15 min a 27 °C. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y luego se secaron bajo vacío para obtener el compuesto crudo como un sólido blanquecino.

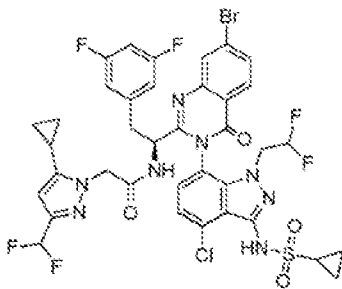
5 El compuesto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice (pet.:EtOAc (98:2→50:50) para obtener N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como un sólido blanquecino, 550 mg (80%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,99 (s, 1H), 9,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,77 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,06-6,79 (m, 2H), 6,64-6,58 (m, 2H), 6,23-5,98 (m, 1H), 4,74-4,57 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 4H), 0,87-0,82 (m, 1H). LCMS Método de análisis F: RT = 6,74 min, (M+H) = 959,0 y 961,0; pureza LCMS = 98%; pureza HPLC quiral = 98%.

15 *Preparación de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida*



20 A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (500 mg, 0,690 mmol), ácido 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (236 mg, 1,035 mmol) y HOBt (190 mg, 1,242 mmol) en DMF (10 mL) a 27 °C se adicionó N-metilmorfolina (0,152 mL, 1,380 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (238 mg, 1,242 mmol). Luego, la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min con gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 16 h; el progreso de la reacción se controló mediante TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%. R_f = 0,2). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 30 mL) y luego salmuera (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró hasta sequedad para obtener el compuesto crudo como un sólido blanquecino (700 mg). Este material se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando gel de sílice (PET:EtOAc, 100:0→50:50) para obtener (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida como un sólido blanquecino, 500 mg (76%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,99 - 9,94 (m, 1H), 9,31 - 9,25 (m, 1H), 8,14 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,75 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,07 - 6,82 (m, 4H), 6,65 - 6,57 (m, 2H), 6,19 - 5,99 (m, 1H), 4,94 - 4,81 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 4H). LCMS: M+H = 921,24 y 923,12; pureza = 98,3%, pureza de HPLC quiral = 99,46%.

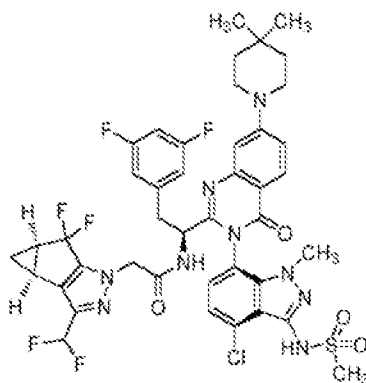
Preparación de (S)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida



40

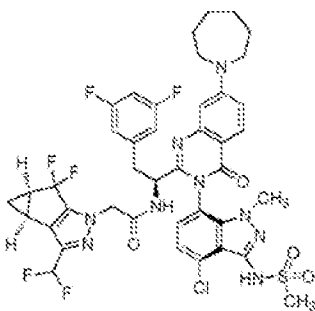
A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (600 mg, 0,826 mmol), ácido 2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (179 mg, 0,826 mmol) y HOBt (50,6 mg, 0,330 mmol) en DMF (5 mL) a 27 °C se adicionó N-metilmorfolina (0,363 mL, 3,30 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (285 mg, 1,487 mmol).
 5 Luego, la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min con gas nitrógeno y luego se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%. R_f = 0,3). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (70 mL) y luego se agitó durante 30 min a 27 °C. El sólido precipitado se aisló mediante filtración y luego se secó bajo vacío para obtener (S)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-
 10 pirazol-1-il)acetamida como un sólido amarillo pálido, 550 mg (68%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,02 - 9,85 (m, 1H), 9,17 - 9,10 (m, 1H), 8,14 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,77 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,86 - 6,59 (m, 3H), 6,20 - 5,98 (m, 2H), 4,77 - 4,67 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 1,00 - 0,91 (m, 4H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,57 - 0,46 (m, 2H). LCMS: M+H = 910,89 y 912,91; pureza = 93,59%.

Preparación del Ejemplo 1:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General C usando clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina como pareja de acoplamiento modificada de la siguiente manera: El paso de base libre usó DME (1,0 mL) como el único solvente; después de combinar la amina, DME y ^tBuOK, la mezcla se calentó a reflujo con mezcla vigorosa durante 2 minutos; luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró; después de que el filtrado se concentró a 0,1 mL en volumen, se diluyó con dioxano (0,5 mL) para obtener la solución de amina final lista para ser introducida en la reacción de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,56 min.; ion observado = 916,8 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,05 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,25 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,70 (brt, J=54,8 Hz, 1H), 6,61 (br dd, J=8,2, 2,2 Hz, 2H), 4,80 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J=2,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56-3,59 (m, 4H), 3,44 (br dd, J=14,0, 5,7 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (dd, J=13,7, 8,9 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=11,3, 7,7, 4,0 Hz, 2H), 1,57-1,61 (m, 4H), 1,38 (br d, J=7,7Hz, 1H), 1,08-1,09 (m, 6H), 1,04 (dd, J=6,4, 4,0 Hz, 1H)

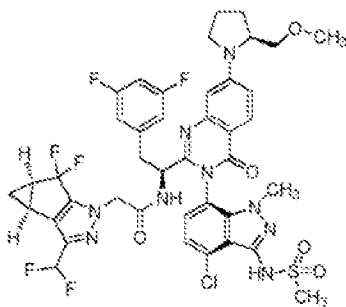
Preparación del Ejemplo 2:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando azepano como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-(7-(azepan-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-

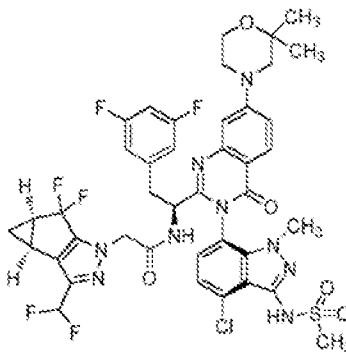
(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,49 min.; ion observado = 902,1 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,79 (tt, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 2H), 6,70 (t, J=54,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J=3,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J=6,1 Hz, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (dd, J=13,9, 5,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (dd, J=13,9, 8,8 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J=11,3, 7,7, 4,0 Hz, 2H), 1,89-1,96 (m, 4H), 1,63-1,67 (m, 4H), 1,3 5-1,41 (m, 1H), 1,00-1,05 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 3:



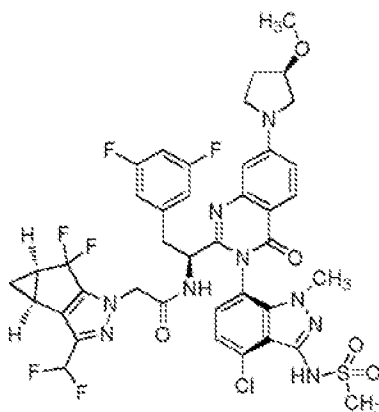
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,43 min.; ion observado = 918,8 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,05 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,58-6,81 (m, 4H), 4,81 (br dd, J=8,9, 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 7H), 3,44 (br dd, J=9,4, 1,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,05 (dd, J=13,9, 8,8 Hz, 1H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 4H), 1,34-1,41 (m, 1H), 1,00-1,05 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 4:



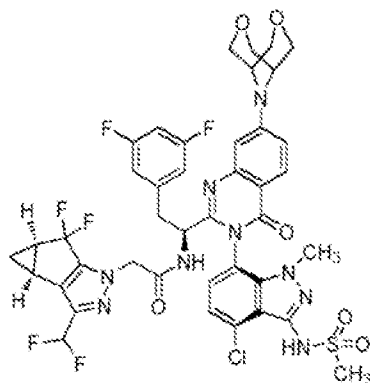
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 2,2-dimetilmorfolina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(2,2-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,37 min.; ion observado = 918,8 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,09 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,58-6,82 (m, 4H), 4,81 (dd, J=8,9, 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,50 (dd, J=6,3, 4,2 Hz, 2H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (dd, J=13,6, 8,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=11,3, 7,7, 4,0 Hz, 2H), 1,37-1,41 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,00-1,05 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 5:



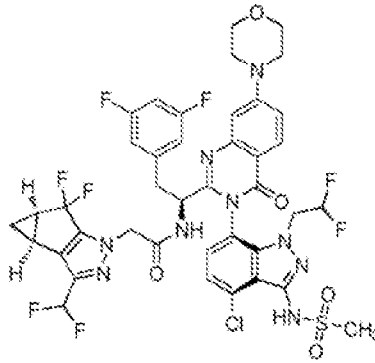
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General C usando clorhidrato de (R)-3-metoxipirrolidina como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,35 min.; ion observado = 903,8 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,06 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,25 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,59-6,82 (m, 4H), 4,81 (dd, J=8,9, 5,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25 (td, J=4,4, 2,5 Hz, 1H), 3,54-3,67 (m, 8H), 3,44 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (dd, J=14,0, 8,9 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=11,3, 7,6, 4,0 Hz, 2H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 1H), 1,00-1,06 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 6:



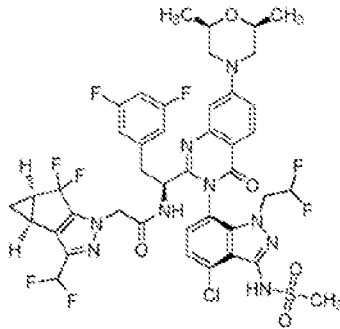
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General C usando sal de ácido (1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-(7-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,23 min.; ion observado = 933,6 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,12 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,58-6,82 (m, 4H), 4,79-4,83 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 4H), 4,03-4,13 (m, 8H), 3,61 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (dd, J=13,6, 8,8 Hz, 1H), 2,41-2,48 (m, 3H), 1,36-1,40 (m, 1H), 1,00-1,05 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 7:



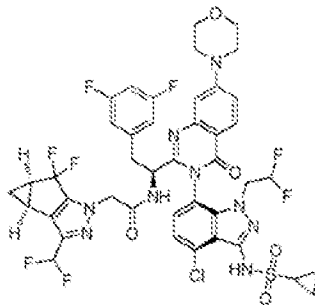
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando morfolina como la pareja de
 10 acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-
 (metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-
 (difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se
 analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 3,03 min.; ion observado = 940,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz,
 METANOL-d₄) δ ppm 8,06-8,14 (m, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 1H) 7,11-7,15(m, 1 H) 6,54 - 6,85 (m, 4 H)
 5,89 - 6,15 (m, 1 H) 4,68 - 4,74 (m, 1 H) 4,54 - 4,65 (m, 2 H) 4,29 - 4,42 (m, 1 H) 3,88 - 4,01 (m, 5 H) 3,48 - 3,54 (m, 4 H)
 3,37 - 3,43 (m, 1 H) 3,24 - 3,27 (m, 3 H) 3,00 - 3,09 (m, 1 H) 2,41 - 2,50 (m, 2 H) 1,34 - 1,42 (m, 1 H) 0,99 - 1,05 (m, 1 H).

Preparación del Ejemplo 8:



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina como
 la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-
 (metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-
 20 difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-
 c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 3,243 min.; ion observado
 = 968,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,05 - 8,12 (m, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 6,52
 -6,83 (m, 4 H) 5,89 - 6,17 (m, 1 H) 4,54 - 4,74 (m, 4 H) 3,79 - 4,00 (m, 5 H) 3,38 - 3,43 (m, 1 H) 3,24 - 3,28 (m, 3 H) 2,98
 - 3,07 (m, 1 H) 2,60 - 2,69 (m, 2 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 1,35 - 1,42 (m, 1 H) 1,30 - 1,34 (m, 6 H) 1,00 - 1,06 (m, 1H).

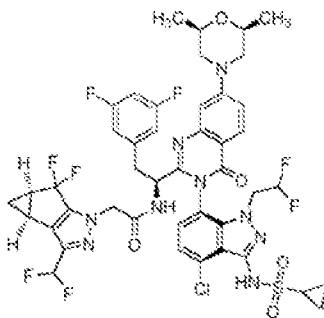
25 *Preparación del Ejemplo 9:*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando morfolina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 3,107 min.; ion observado = 966,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,05 - 8,19 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 6,51 - 6,85 (m, 4 H) 5,89 - 6,16 (m, 1 H) 4,53 - 4,75 (m, 3 H) 4,29 - 4,41 (m, 1 H) 3,89 - 4,00 (m, 5 H) 3,46 - 3,53 (m, 4 H) 3,37 - 3,42 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 1 H) 2,84 - 2,93 (m, 1 H) 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 1,35 - 1,43 (m, 1 H) 1,07 - 1,13 (m, 2 H) 0,96 - 1,05 (m, 3 H).

10

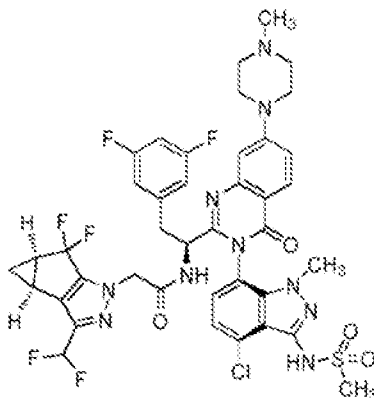
Preparación del Ejemplo 10:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 3,314 min.; ion observado = 994,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,05 - 8,18 (m, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2H) 7,11-7,21 (m, 2 H) 6,52 - 6,85 (m, 4 H) 5,88-6,15 (m, 1 H) 4,53 - 4,74 (m, 4 H) 3,80 - 4,02 (m, 5 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 2,99 - 3,08 (m, 1 H) 2,87 - 2,95 (m, 1 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 1,35 - 1,43 (m, 1 H) 1,31 - 1,34 (m, 6 H) 1,08-1,13 (m, 2 H) 0,96 - 1,05 (m, 3 H).

25

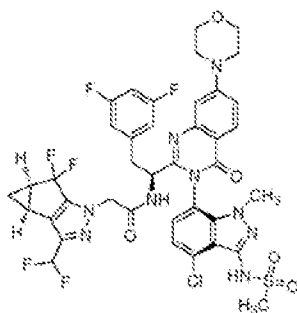
Preparación del Ejemplo 11:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 1-metilpiperazina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida, sal del ácido trifluoroacético. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 1,948 min.; ion observado = 903,3 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,5-8,5 (m, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,27 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,1-7,2 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,5-6,5 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,0-4,3 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,5-3,5 (m, 3H), 3,3-3,4 (m, 3H), 3,1-3,2 (m, 5H), 2,9-3,0 (m, 4H), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 1H), 0,9-0,9 (m, 1H)

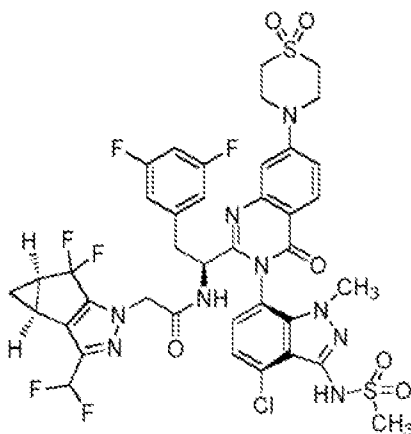
35

Preparación del Ejemplo 12:



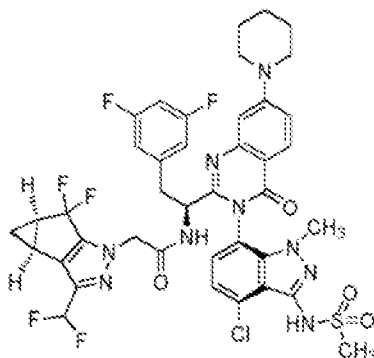
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando morfolina como la pareja de
 10 acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-
 indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-
 difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando
 LCMS Método A: tiempo de retención = 2,38 min.; ion observado = 890,3 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,11
 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,27 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70
 (s, 1H), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,9-3,9 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 5H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,19 (br s, 1H), 3,06
 (br dd, 1H, J=8,5, 13,7 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 13:



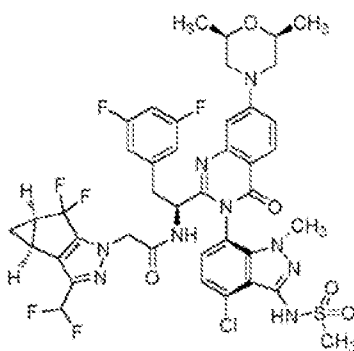
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 1,1-dióxido de tiomorfolina como
 la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-
 (metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-
 20 ((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La
 muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,22 min.; ion observado = 938,6 (M+H). RMN ¹H
 (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,16 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J=2,7, 9,2 Hz), 7,3-7,3 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J=7,6 Hz),
 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,2-4,2 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H),
 3,2-3,3 (m, 7H), 3,07 (dd, 1H, J=8,7, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,1, 7,9, 11,5 Hz), 1,38 (q, 1H, J=6,9Hz), 1,0-1,0 (m, 1H)

25 *Preparación del Ejemplo 14:*



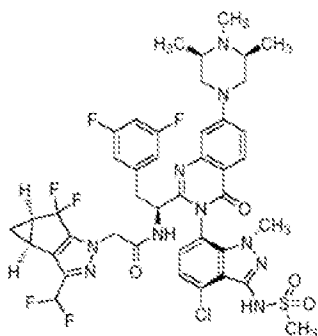
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando piperidina como la pareja de
 5 acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-
 indazol-7-il)-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-
 difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando
 LCMS Método C: tiempo de retención = 1,47 min.; ion observado = 888,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ
 10 8,05 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70
 (br t, 1H, J=54,6 Hz), 6,61 (br d, 2H, J=5,8 Hz), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,6-3,6 (m, 2H), 3,4-3,5 (m,
 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H, J=8,7, 13,9 Hz), 2,44 (ddd, 2H, J=4,0, 7,6, 11,4 Hz), 1,77 (br s, 6H),
 1,3-1,4 (m, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 15:



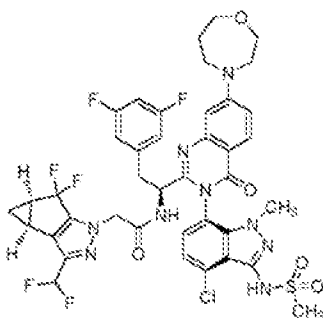
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina como
 la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-
 20 (metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-
 difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-
 c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,4 min.; ion observado =
 918,3 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,09 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=2,6, 9,0 Hz), 7,27 (d, 1H, J=7,9
 Hz), 7,18 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,93
 25 (br d, 2H, J=12,2 Hz), 3,84 (ddd, 2H, J=2,3, 6,3, 10,4 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,05 (dd, 1H,
 J=9,0, 13,9 Hz), 2,63 (t, 2H, J=11,6Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,0, 7,7, 11,2 Hz), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,31 (d, 6H, J=6,1 Hz), 1,0-
 1,1 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 16:



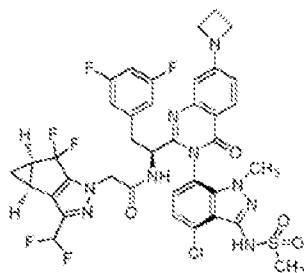
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 0,95 min.; ion observado = 931,6 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,13 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,37 (dd, 1H, J=2,4, 9,2 Hz), 7,28 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,71 (br t, 2H, J=54,6 Hz), 6,62 (br d, 1H, J=6,1 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,15 (br d, 2H, J=12,8 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,2-3,2 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,7-2,8 (m, 3H), 2,45 (ddd, 2H, J=4,0, 7,6, 11,1 Hz), 1,4-1,5 (m, 7H), 1,0-1,1 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 17:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 1,4-oxazepano como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,31 min.; ion observado = 904,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,07 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,17 (dd, 1H, J=2,6, 9,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,04 (d, 1H, J=2,7 Hz), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,8 Hz), 6,61 (br d, 2H, J=6,4 Hz), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,77 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,06 (dd, 1H, J=8,5, 13,7 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,0, 7,6, 11,1 Hz), 2,1-2,1 (m, 2H), 1,3-1,4(m, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H)

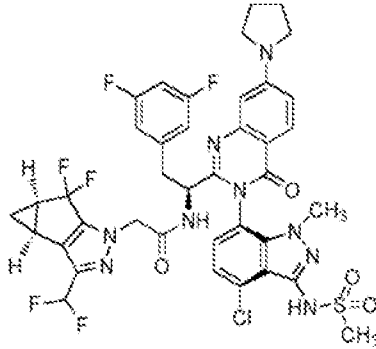
Preparación del Ejemplo 18:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando azetidina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-(7-(azetidina-1-il)-3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-

(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,38 min.; ion observado = 860,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,04 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,26 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,6-6,8 (m, 6H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,1-4,2 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H, J=8,9, 14,0 Hz), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,45 (ddd, 2H, J=4,0, 7,6, 11,1 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,03 (br dd, 1H, J=1,5, 2,7 Hz)

Preparación del Ejemplo 19:

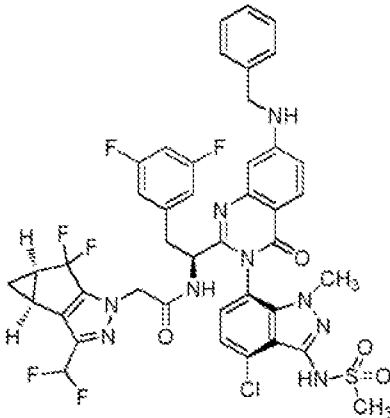


10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando pirrolidina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,42 min.; ion observado = 874,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,05 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,26 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,03 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,95 (dd, 1H, J=2,4, 8,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 2H), 6,70 (br t, 2H, J=54,8 Hz), 6,61 (br d, 1H, J=6,1 Hz), 4,55 (s, 2H), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 5H), 3,37 (s, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,05 (dd, 1H, J=8,7, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,1, 7,6, 11,2 Hz), 2,1-2,2 (m, 4H), 1,4-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

20

Preparación del Ejemplo 20:

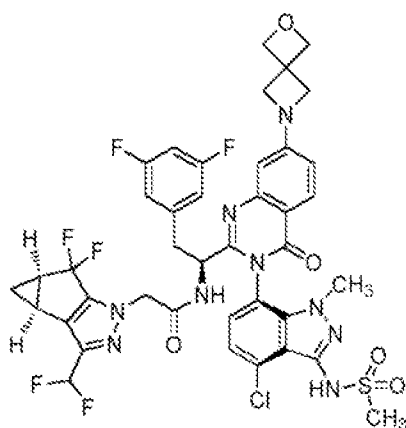


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B usando fenilmetanamina como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-(7-(benzilamino)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,41 min.; ion observado = 910,6 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 7,96 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,4-7,4 (m, 4H), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,0-7,0 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,5-6,6 (m, 2H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,53 (d, 4H, J=17,1 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,4-3,4 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H, J=8,9, 14,0 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,36 (br dd, 1H, J=0,9, 6,1 Hz), 1,0-1,0 (m, 1H)

30

35

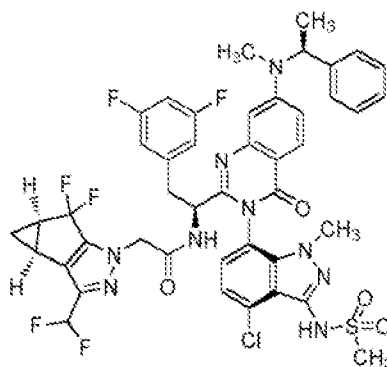
Preparación del Ejemplo 21:



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,27 min.; ion observado = 902,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,06 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,25 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,04 (d, 1H, J=7,7 Hz), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,7-6,7 (m, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,9 Hz), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,9-4,9 (m, 4H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,3-4,3 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,19 (quin, 1H, J=1,7 Hz), 3,05 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=3,9, 7,6, 11,2 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,02 (tdd, 1H, J=1,9, 3,9, 5,6 Hz)

10

Preparación del Ejemplo 22:

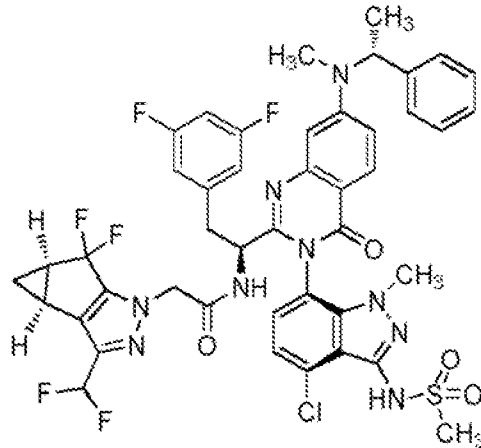


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (S)-N-metil-1-feniletan-1-amina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(metil((S)-1-feniletil)amino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,51 min.; ion observado = 938,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,08 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,08 (dd, 2H, J=2,5, 5,0 Hz), 4,9-4,9 (m, 1H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,19 (td, 1H, J=1,7, 3,2 Hz), 3,0-3,1 (m, 3H), 2,4-2,5 (m, 3H), 1,73 (d, 3H, J=6,9 Hz), 1,37 (br d, 2H, J=6,9 Hz), 1,0-1,1 (m, 1H)

20

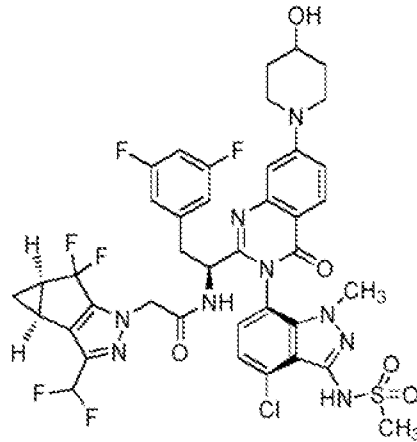
25

Preparación del Ejemplo 23:



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (R)-N-metil-1-feniletan-1-amina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(metil((R)-1-feniletil)amino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,52 min.; ion observado = 938,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,08 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,3-7,4 (m, 6H), 6,6-6,8 (m, 5H), 5,49 (d, 1H, J=6,9 Hz), 4,9-5,0 (m, 1H), 4,53 (d, 2H, J=2,2 Hz), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,4-3,4 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,96 (s, 3H), 10 2,4-2,5 (m, 3H), 1,73 (d, 3H, J=6,9 Hz), 1,36 (br d, 2H, J=7,6 Hz), 1,01 (dt, 2H, J=1,9, 3,6 Hz)

Preparación del Ejemplo 24:

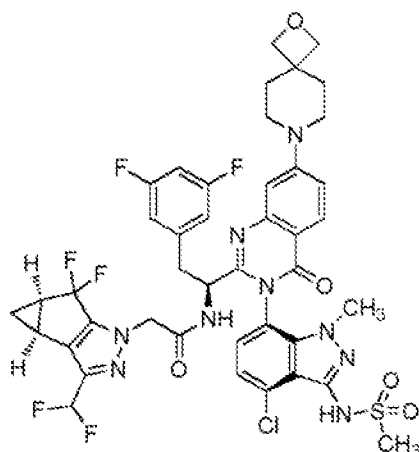


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando piperidin-4-ol como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-(metil((R)-1-feniletil)amino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,22 min.; ion observado = 904,3 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,07 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,3-7,3 (m, 2H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,7 Hz), 6,61 (br dd, 2H, J=2,2, 8,2 Hz), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 5H), 3,06 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,1, 7,6, 11,3 Hz), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,02 (dtd, 1H, J=2,2, 3,8, 5,7 Hz)

20

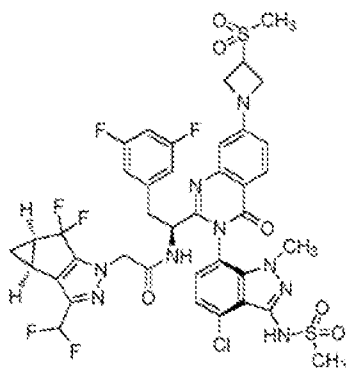
25

Preparación del Ejemplo 25:



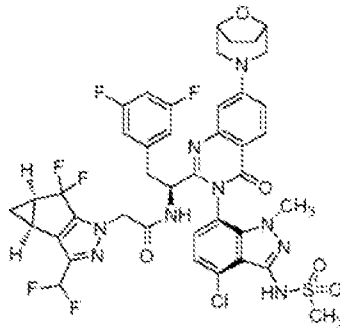
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonano como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-
 10 difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,3 min.; ion observado = 930,6 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,06 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,30 (dd, 1H, J=2,5, 9,1 Hz), 7,26 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,19 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,9 Hz), 6,61 (br dd, 2H, J=2,2, 8,2 Hz), 4,9-5,0 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 6H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (dd, 4H, J=4,6, 6,5 Hz), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,06 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,1, 7,6, 11,3 Hz), 2,06 (dd, 4H, J=4,9, 6,5 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0(m, 1H)

Preparación del Ejemplo 26:



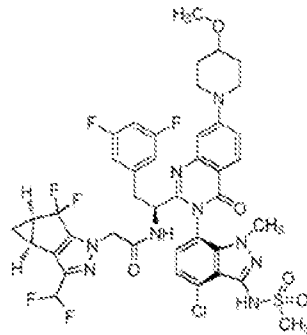
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 3-(metilsulfonyl)azetidina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-
 20 (metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-(metilsulfonyl)azetidina-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,22 min.; ion observado = 938,9 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,11 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,07 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,6-6,9 (m, 6H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 7H), 3,60 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,45 (ddd, 2H, J=3,9, 7,6, 11,1 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 27:



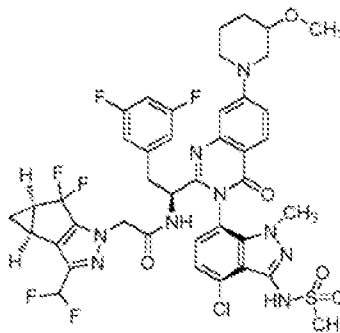
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano
 5 como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-(7-((1R,5S)-8-oxa-3-
 azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-
 2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-
 10 c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,34 min.; ion observado
 = 916,3 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,09 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,25 (t, 2H, J=9,4 Hz), 7,12 (d, 1H, J=1,9 Hz),
 7,06 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (br t, 2H, J=54,9 Hz), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,58 (br s, 3H), 4,53
 (s, 2H), 3,72 (br d, 2H, J=12,3 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,06 (dd, 2H, J=9,0, 13,7 Hz), 2,4-2,5 (m, 3H), 1,9-2,1
 (m, 5H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0(m, 1H)

Preparación del Ejemplo 28:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 4-metoxipiperidina como la pareja
 de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-
 1H-indazol-7-il)-7-(4-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-
 20 (difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se
 analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,37 min.; ion observado = 918,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄,
 500 MHz) δ 8,07 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,07 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70
 (br t, 1H, J=54,9 Hz), 6,61 (br dd, 2H, J=2,0, 8,0 Hz), 4,9-4,9 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,9-3,9 (m, 2H), 3,6-3,6 (m, 4H),
 3,4-3,5 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, J=8,7, 14,0 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,1, 7,6, 11,3 Hz), 2,0-2,1
 25 (m, 2H), 1,7-1,7 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,02 (tdd, 1H, J=2,0, 3,9, 5,6 Hz)

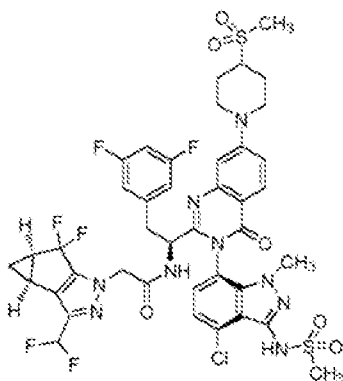
Preparación del Ejemplo 29:



30

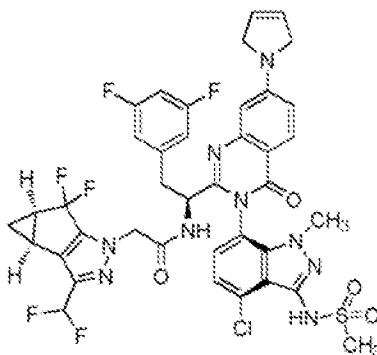
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 3-metoxipiperidina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((1S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,39 min.; ion observado = 918,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,06 (dd, 1H, J=0,8, 9,0 Hz), 7,3-7,3 (m, 2H), 7,15 (br s, 1H), 7,16 (t, 1H, J=49,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J=4,1 Hz), 7,17 (br t, 2H, J=55,5 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,7 Hz), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 4,8-4,8 (m, 2H), 4,5-4,6 (m, 3H), 3,90 (td, 1H, J=3,6, 13,0 Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,6-3,6 (m, 4H), 3,5-3,5 (m, 3H), 3,06 (dd, 1H, J=8,7, 14,0 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,1-2,1 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 30:



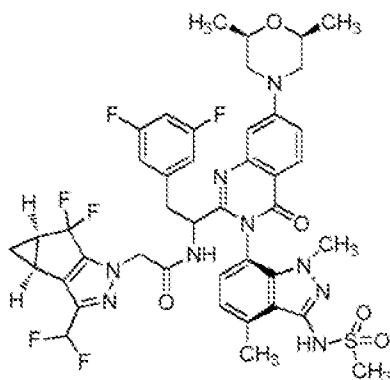
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 4-(metilsulfonyl)piperidina como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,23 min.; ion observado = 966,9 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,08 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,7 Hz), 6,61 (br dd, 1H, J=2,0, 8,0 Hz), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 4,3-4,3 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,2-3,2 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,99 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,3-2,3 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 31:



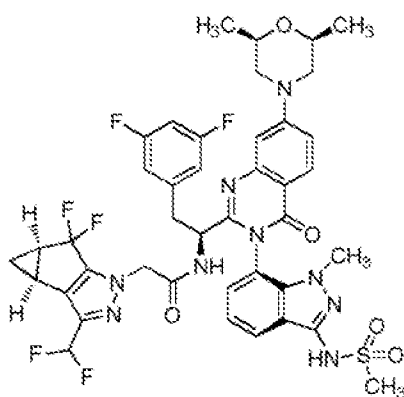
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 2,5-dihidro-1H-pirrol como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,39 min.; ion observado = 872,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,2-7,3 (m, 1H, J=7,9 Hz), 7,0-7,1 (m, 1H, J=7,9 Hz), 6,95 (dd, 1H, J=2,4, 9,0 Hz), 6,8-6,8 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,6-6,6 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 4,5-4,6 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,19 (td, 1H, J=1,7, 3,2 Hz), 3,06 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,3, 7,6, 11,4 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H)

Preparación del Ejemplo 32:



- 5 A un vial de 5 mL equipado con una barra de agitación se le adicionó N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (25 mg, 0,0272 mmol), RuPhos Pd G3 (2,28 mg, 2,72 μ mol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (34,2 mg, 0,272 mmol) y fosfato tripotásico (17,3 mg, 0,082 mmol). El vial se selló con una tapa de septo y luego se colocó bajo atm de Ar (vacío/llenado). Al vial se adicionó dioxano (454 μ l) y agua (91 μ l). La mezcla se desgasificó (breve alto vacío, luego se relleno con Ar). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DMF y luego se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se sometió a purificación por HPLC de la siguiente manera: Columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 21,2 x 100 mm, partículas de 5 μ m; Solvente A = Ácido fórmico al 0,1% en 100% de agua. Solvente B = Acetonitrilo. Velocidad de Flujo = 40 mL/min. % Inicio B = 56,5% Final B = 76,5. Tiempo de gradiente = 7 min, luego un mantenimiento de 2 min al 98% B. Longitud de onda = 215 y 254 nm. Intervalo ESI +: 150 a 1500 dalton. La muestra se cargó al 35% B. Esta purificación obtuvo el producto, 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1,4-dimetil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)acetamida, 8,6 mg (33%). RMN 19 F indicó que el producto era una relación 2:1 de estereoisómeros debido a la epimerización del centro de amina durante la reacción. La muestra se analizó usando el LCMS Método E: tiempo de retención = 1,82 min.; ion observado = 928,2 (M+H). RMN 1 H (METANOL- d_4 , 500 MHz) δ 8,09 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 6,5-6,8 (m, 4H), 4,77 (dd, 1H, J=5,1, 8,9 Hz), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,2-3,2 (m, 3H), 2,99 (dd, 1H, J=9,1, 13,9 Hz), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,63 (dd, 2H, J=10,4, 12,5 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,39 (br dd, 1H, J=1,9, 7,3 Hz), 1,32 (d, 6H, J=6,3 Hz), 1,03 (td, 1H, J=2,1, 3,6 Hz)

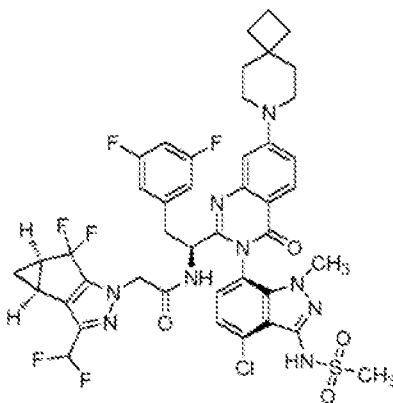
Preparación del Ejemplo 33:



- 30 Se adicionó paladio sobre carbono (10% de Deguss, 29,0 mg, 0,027 mmol) a una solución desgasificada (Ar) de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (50 mg, 0,054 mmol) en metanol (544 μ l) y ácido acético (544 μ l). El recipiente de reacción se evacuó y luego se cargó con H_2 (g) a través de un balón. La mezcla de reacción se agitó durante 24 hr bajo un balón de H_2 (g). La atmósfera se reemplazó con Ar(g) y se adicionó celite a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de celite lavando con DCM. El filtrado se concentró. El residuo

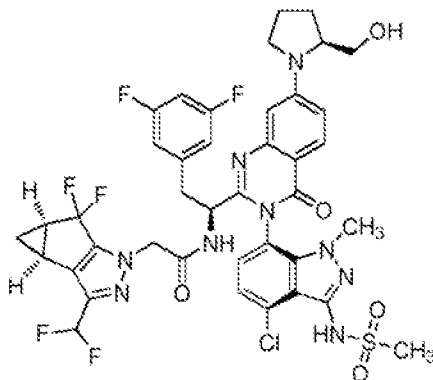
5 resultante se sometió a purificación por HPLC bajo las siguientes condiciones: Columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 21,2 x 100 mm, partículas de 5 µm; Solvente A = Ácido fórmico al 0,1% en 100% de agua. Solvente B = Acetonitrilo. Velocidad de Flujo = 40 mL/min. % Inicio B = 54,4% Final B = 74,4. Tiempo de gradiente = 7 min, luego un mantenimiento de 2 min al 98% B. Longitud de onda = 215 y 254 nm. Intervalo ESI +: 150 a 1500 dalton. La muestra se cargó al 35% B. Esta purificación obtuvo el producto, 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)acetamida, 1,5 mg (3%). La muestra se analizó usando el LCMS Método E: tiempo de retención = 1,39 min.; ion observado = 884,5 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H, J=8,9 Hz), 8,01 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=2,5, 9,1 Hz), 7,24 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J=7,1 Hz), 6,77 (br t, 1H, J=2,2 Hz), 6,71 (t, 1H, J=54,7 Hz), 6,5-6,6 (m, 2H), 4,79 (dd, 1H, J=5,4, 8,6 Hz), 4,59 (d, 2H, J=1,5 Hz), 3,93 (br d, 2H, J=12,8 Hz), 3,85 (ddd, 2H, J=2,4, 6,3, 10,4 Hz), 3,56 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,63 (dd, 2H, J=10,4, 12,5 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=4,0, 7,7, 11,3 Hz), 1,4-1,4 (m, 1H), 1,3-1,3 (m, 6H), 1,0-1,0(m, 1H)

15 *Preparación del Ejemplo 34:*



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 7-azaespiro[3,5]nonano como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida, sal del ácido trifluoroacético. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 2,91 min.; ion observado = 928,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,51 (br d, J=8,55 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 2 H), 7,04 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 6,63 - 6,70 (m, 1 H), 6,43 - 6,59 (m, 3 H), 4,65 - 4,69 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,37 - 3,43 (m, 4 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,12 - 3,16 (m, 3 H), 2,93 (dd, J=14,34, 8,85 Hz, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 2 H), 1,86 - 1,92 (m, 2 H), 1,76 - 1,84 (m, 4 H), 1,64 - 1,70 (m, 4 H), 1,23 - 1,29 (m, 1 H), 0,85 - 0,93 (m, 1 H).

30 *Preparación del Ejemplo 35:*

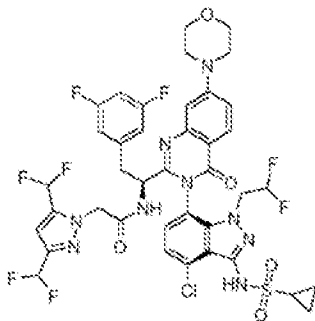


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando (S)-pirrolidin-2-ilmetanol como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-

(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida, sal del ácido trifluoroacético. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 2,34 min.; ion observado = 904,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,93 (d, J=8,85 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 2 H), 6,81 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 6,45 - 6,70 (m, 4 H), 4,65 - 4,70 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,89 - 4,03 (m, 1 H), 3,63 (dd, J=11,14, 3,51 Hz, 1 H), 3,43 - 3,56 (m, 4 H), 3,26 - 3,36 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 2,94 (dd, J=14,04, 8,55 Hz, 1 H), 2,33 (ddd, J=11,22, 7,55,4,12 Hz, 2 H), 2,07 - 2,16 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 1,26 (q, J=6,82 Hz, 1 H), 0,85 - 0,96 (m, 1 H).

10

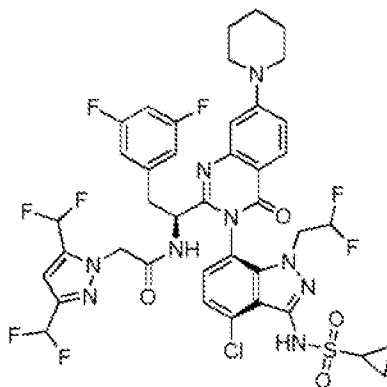
Preparación del Ejemplo 36:



A un vial de microondas cargado con una solución de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (100 mg, 0,105 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) a 26 °C se adicionó terc-butóxido de potasio (23,61 mg, 0,210 mmol), RuPhos Pd G3 (17,60 mg, 0,021 mmol) y fenol (19,80 mg, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min con burbujeo de argón. Al vial se adicionó una solución de morfolina (92 mg, 1,052 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 mL). La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%). R_f = 0,1). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (10 mL) y luego salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (pet.:EtOAc 100:0→50:50). El producto resultante (86% puro por LCMS) se purificó adicionalmente por HPLC usando las siguientes condiciones: Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.); Fase móvil B: acetonitrilo; COLUMNA: xselect fenil hexilo (150*19) mm, 5μ; FLUJO: 16 ml/min; MÉTODO: (T/ % B): 0/60, 2/60, 10/70; TEMPERATURA: ambiente. Las fracciones que contienen el producto puro se liofilizaron para obtener (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida como un sólido blanco, 12 mg (12%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,53 (m, 6H), 6,10-5,92 (m, 1H), 4,80 - 4,77 (m, 2H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 5H), 3,51 - 3,45 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H). LCMS Método de análisis F: tiempo de retención = 6,05 min, (M+H) = 928,01; Pureza LCMS = 97,30%; Pureza de HPLC Quiral = 98,89%.

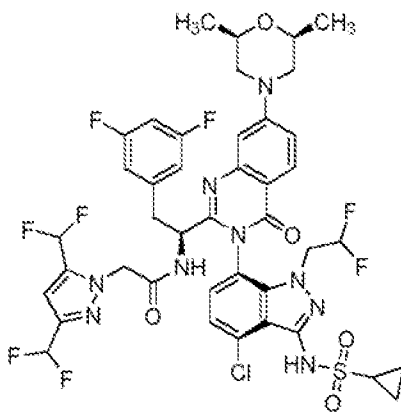
35

Preparación del Ejemplo 37:



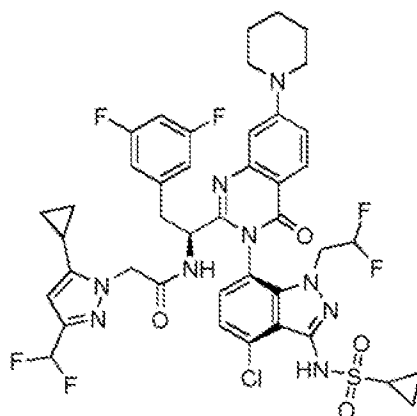
5 A un vial de microondas cargado con una solución de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (100 mg, 0,105 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL) a 26 °C se adicionó terc-butóxido de potasio (23,61 mg, 0,210 mmol), RuPhos Pd G3 (17,60 mg, 0,021 mmol) y fenol (19,80 mg, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min con burbujeo de argón. Al vial se adicionó una solución de piperidina (90 mg, 1,052 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (5,00 mL). La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (10 mL), luego salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (pet.:EtOAc 100:0→50:50). El producto resultante (70 mg, 81% puro por LCMS) se purificó adicionalmente por HPLC bajo las siguientes condiciones: Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (ac); Fase móvil B: acetonitrilo; COLUMNA: YMC TRIART C8 (150*25) mm, 10µ; FLUJO: 25 ml/min; MÉTODO: (T/ % B): 0/60, 2/60, 10/70; TEMPERATURA: ambiente. Las fracciones puras recolectadas se liofilizaron para obtener (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida como un sólido blanco, 27 mg (28%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,97 - 9,86 (m, 1H), 9,18 - 9,13 (m, 1H), 7,95 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,10 - 6,80 (m, 5H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 6,18 - 5,98 (m, 1H), 4,90 - 4,78 (m, 2H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 4H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 6H), 1,01 - 0,89 (m, 4H). Método de análisis LCMS F: tiempo de retención = 6,66 min, (M+H) = 926,0; Pureza LCMS = 99,09%; Pureza de HPLC quiral = 98,86%.

Preparación del Ejemplo 38:



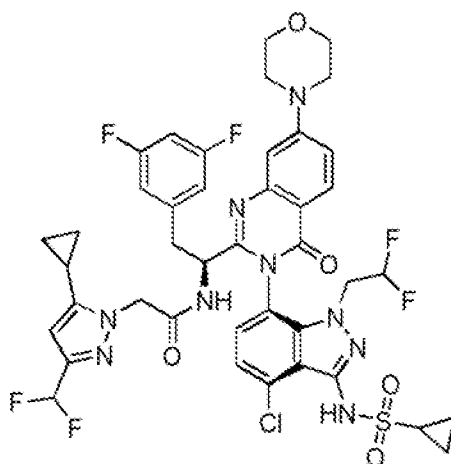
25 A un vial de microondas cargado con una solución de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (100 mg, 0,105 mmol) en 1,4-dioxano a 26 °C se adicionó terc-butóxido de potasio (23,61 mg, 0,210 mmol), RuPhos Pd G3 (17,60 mg, 0,021 mmol) y fenol (19,80 mg, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min con burbujeo de argón. Al vial se adicionó una solución de (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (97 mg, 0,842 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (5,00 mL). La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%. R_f = 0,2). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (10 mL), luego salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a purificación por HPLC bajo las siguientes condiciones: Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac); Fase móvil B: acetonitrilo; COLUMNA: xselect fenil hexilo (150*19)mm, 5µ; FLUJO: 16ml/min; MÉTODO: (T/ % B): 0/60, 2/60, 10/70; TEMPERATURA: ambiente. Las fracciones puras recolectadas se liofilizaron para obtener 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida como un sólido blanco, 16 mg (16%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 6,89 - 6,55 (m, 6H), 6,08 - 5,87 (m, 1H), 4,80 - 4,78 (m, 2H), 4,74 - 4,69 (m, 1H), 4,34,4,24 (m, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 5H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (m, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 1,00 - 0,94 (m, 2H). Método de análisis LCMS G: tiempo de retención = 2,75 min, (M+H) = 956,28; Pureza LCMS = 97,36%; Pureza de HPLC quiral = 98,7%.

Preparación del Ejemplo 39:



5 A un vial de microondas cargado con una solución de (S)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida (100 mg, 0,106 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a 26 °C se adicionó terc-butóxido de potasio (23,87 mg, 0,213 mmol), RuPhos Pd G3 (17,79 mg, 0,021 mmol) y fenol (20,02 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min con burbujeo de argón. Al vial se adicionó una solución de piperidina (45,3 mg, 0,532 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 mL). La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%. R_f = 0,1). Una vez completada la reacción, la
 10 mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (10 mL), luego salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a purificación por HPLC bajo las siguientes condiciones: Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (ac); Fase móvil B: acetonitrilo; COLUMNA: X-BRIDGE C18 (250*19) mm, 5μ; FLUJO: 18 ml/min; MÉTODO: (T/ % B): 0/60, 2/60, 10/70; TEMPERATURA: ambiente. Las fracciones puras recolectadas se liofilizaron para obtener (S)- N-(1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-
 15 difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida como un sólido blanco, 20 mg (20%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 6,60 - 6,45 (m, 3H), 6,13 - 5,93 (m, 2H), 4,73 - 4,68 (m, 3H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 3,37 (dd, J= 4,7, 14,1 Hz, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 6H), 1,50 - 1,46 (m, 1H), 1,11 - 1,07 (m, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 2H), 0,87 - 0,79 (m, 2H), 0,59 - 0,52 (m, 2H). Método de análisis LCMS
 20 G: tiempo de retención = 2,90 min, (M+H) = 916,36, Pureza LCMS = 97,15%, Pureza de HPLC Quiral = 99,44%.

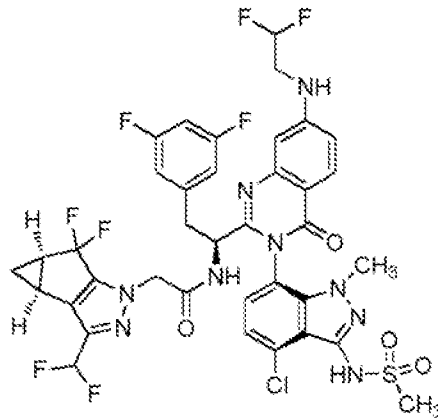
Preparación del Ejemplo 40:



25 A un vial de microondas cargado con una solución de (S)-N-(1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida (100 mg, 0,106 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL) a 26 °C se adicionó terc-butóxido de potasio (23,87 mg, 0,213 mmol), RuPhos Pd G3 (17,79 mg, 0,021 mmol) y fenol (20,02 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min con burbujeo de argón. Al vial se adicionó una solución de morfina (46,3 mg, 0,532 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 mL). El microondas de reacción se calentó en condiciones de microondas a 100 °C durante 1 h. El
 30

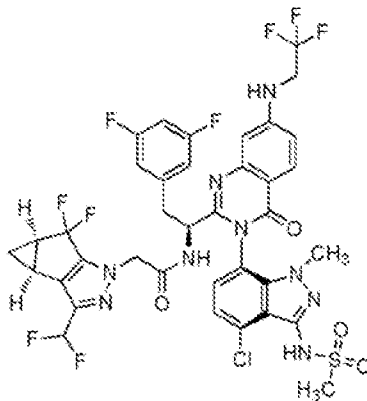
progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%. R_f = 0,1). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (10 mL), luego salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a purificación por HPLC bajo las siguientes condiciones: Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM (ac.); Fase móvil B: acetonitrilo; COLUMNA: xselect fenil hexilo (150*19) mm, 5µ; FLUJO: 16 ml/min; MÉTODO: (T/%B): 0/60,2/60,10/70; TEMPERATURA: ambiente. Las fracciones puras recolectadas se liofilizaron para obtener (S)-N-(1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida como un sólido blanco, 8 mg (8%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 6,77 - 6,49 (m, 4H), 6,12 - 5,91 (m, 2H), 4,75 - 4,69 (m, 3H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,51 - 3,44 (m, 4H), 3,40 - 3,3 5 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 1,00 - 0,96 (m, 2H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,59 - 0,52 (m, 2H). LCMS Método de análisis F: tiempo de retención = 6,14 min, (M+H) = 918,0; Pureza LCMS = 96,70%; Pureza de HPLC Quiral = 97,51%.

Preparación del Ejemplo 41:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B usando 2,2-difluoroetan-1-amina como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2,2-difluoroetil)amino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,3 min.; ion observado = 884,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,00 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,27 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,0-7,1 (m, 3H), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (brt, 1H, J=54,8 Hz), 6,6-6,6 (m, 2H), 6,07 (tt, 1H, J=3,6, 56,0 Hz), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,2-3,2 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H, J=8,7, 13,9 Hz), 2,45 (ddd, 2H, J=3,8, 7,6, 11,2 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0(m, 1H)

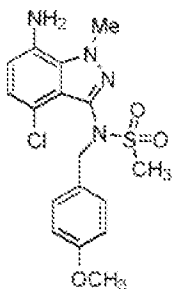
Preparación del Ejemplo 42:



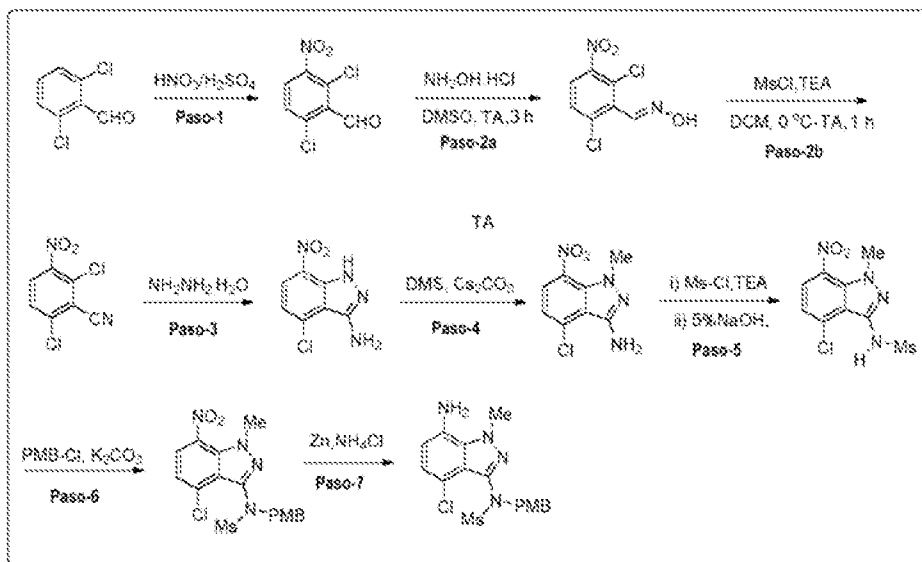
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B usando 2,2,2-trifluoroetan-1-amina como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-

(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida, sal del ácido trifluoroacético. La muestra se analizó usando LCMS Método A: tiempo de retención = 2,4 min.; ion observado = 902,2 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,5-8,6 (m, 1H), 7,9-7,9 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,9-7,0 (m, 3H), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,57 (br t, 1H, J=54,6 Hz), 6,5-6,5 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 1H), 1,19 (br s, 1H), 0,90 (br d, 1H, J=0,9 Hz)

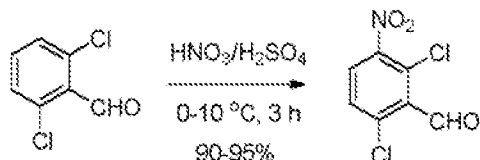
Preparación alternativa de N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



Esquema de síntesis:



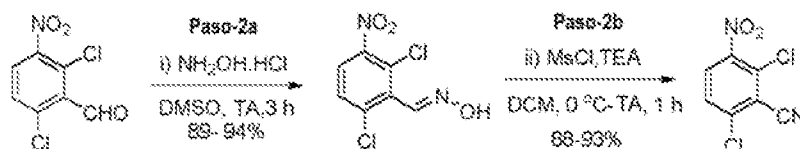
Paso 1: Preparación de 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldeído



A una solución de ácido sulfúrico (H₂SO₄) (5,63 L, 4,5 V) en un matraz de fondo redondo a 0-5 °C se adicionó 2,6-diclorobenzaldeído (1,25 kg, 7,10 mol, 1,0 equiv.), en porciones por debajo de 15 °C. La masa de reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min. Se adicionó una solución de mezcla de nitración recién preparada [Prepared from Cone. H₂SO₄ (0,425 L, 0,34 V) y 70% HNO₃ (0,85 kg, 13,49 mol, 1,30 equiv.), a 0 °C] a la mezcla de reacción anterior a menos de 10 °C [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica (3-6 °C); por lo que se prefiere la adición a temperatura más baja]. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C durante 2-3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), se extinguió con agua enfriada con hielo (18,75 L, 15 V) por debajo de 25 °C. Luego la masa de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los sólidos se aislaron por filtración y luego se lavaron con agua (2,5 L, 2,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo crudo se secó inicialmente en atmósfera de aire; luego en un horno de aire caliente a 50-55 °C durante 10-12 h

(hasta que el contenido de humedad no sea superior a 5,0 %) para obtener el producto del título seco, 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído (1,44 kg, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,44 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1H).

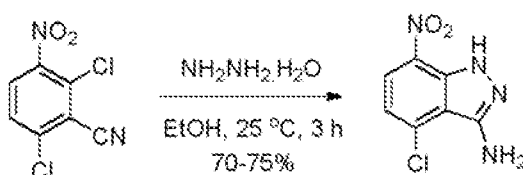
5 Paso 2: Preparación de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo



10 (Paso-2a) A una solución de DMSO (5,9 L, 5,0 V) en un matraz de fondo redondo se adicionó 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído (1,17 kg, 5,31 mol, 1,0 equiv.), a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente, se adicionó clorhidrato de hidroxilamina (0,63 kg, 9,04 mol, 1,70 equiv.), y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la masa de reacción se extinguió mediante la adición de agua enfriada con hielo (18,0 L, 15,0 V) adicionada a una velocidad suficiente para mantener la temperatura por debajo de 30 °C (Observación: Sólidos formados por adición de agua). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60-90 min. Los sólidos se aislaron por filtración; se lavaron con agua (2,5 L, 2,0 V); seguido de lavado con una mezcla de acetona y hexanos (6,0 L, relación 1:1). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó inicialmente al aire y luego finalmente se secó en un horno de aire caliente a 50-55 °C durante 10-12 h (hasta que el contenido de humedad no fue mayor que 1,0 %) para obtener el producto diana seco, 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído oxima (1,22 kg, 92% de rendimiento) como un sólido blanquecino. El producto crudo (que contiene 10-20% de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

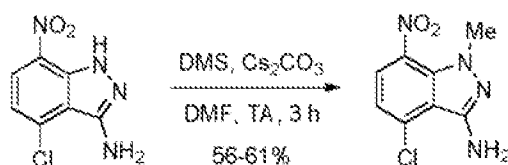
25 (Paso-2b) A una solución agitada de la oxima cruda (preparación descrita anteriormente, 1,13 kg, 4,80 mol, 1,0 equiv.), en DCM (9,04 L, 8,0 V) a 0-5 °C se adicionó trietilamina ("TEA", 1,02 kg, 10,09 mol, 2,1 equiv.). Después de agitarse durante 5 min, se adicionó cloruro de metanosulfonilo (0,60 kg, 5,29 mol, 1,1 equiv.), (Observación: Se observa una exoterma durante la adición) lentamente a 15 °C. Luego, la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-45 min. Una vez completada la reacción (el progreso de la reacción se monitoreó por TLC; fase móvil: acetato de etilo al 20% en hexanos), la masa de reacción se diluyó con agua (6,78 L, 6,0 V); la capa orgánica se separó; y la capa acuosa se extrajo con DCM (3,4 L, 3,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,65 L, 5,0 V); se secaron sobre Na₂SO₄; y se concentraron bajo vacío. Los sólidos crudos resultantes se trituraron con hexanos (4,50 L, 4,0 V) a temperatura ambiente. El material húmedo se secó en un horno de aire caliente a 50-55 °C durante 5-6 h para obtener el producto seco, 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (0,95 kg, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,8 Hz, 1H).

35 Paso 3: Preparación de 4-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-amina



40 A una solución agitada de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (750,0 g, 3,45 mol, 1,0 equiv.), en etanol (7,5 L, 10,0 V) a 15-20 °C. se adicionó lentamente hidrato de hidrazina (519,0 g, 10,36 mol, 3,0 equiv.), mientras se mantuvo la masa de reacción por debajo de 25 °C (Observación: La adición es ligeramente exotérmica y la formación de sólidos comenzará después de la adición). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó durante 3 h (Observación: la cantidad de sólidos aumentará durante este tiempo). Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (7,5 L, 10,0 V) y se agitó adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (2,25 L, 3,0 V). El sólido húmedo se lavó con una mezcla de relación 1:1 de acetona (1,875 L, 2,5 V) y hexanos (1,875 L, 2,5 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo finalmente se secó en un horno de aire caliente durante 7-8 h a 50 °C (hasta que el contenido de humedad alcanza por debajo del 1,5%) para obtener el producto seco, 4-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-amina (549,0 g, 75% de rendimiento) como un sólido de color rojo ladrillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,36 (bs, 1H), 8,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 4,73 (bs, 2H).

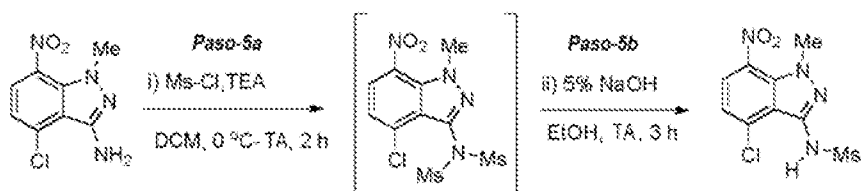
Paso 4: Preparación de 4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-amina



5 A una solución agitada de 4-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-amina (500 g, 0,42 mol, 1,0 equiv.), en DMF (5,0 L, 10,0 V) a 5-10 °C se adicionó lentamente carbonato de cesio (CS₂CO₃) (1,91 kg, 5,88 mol, 2,5 equiv.), mientras se mantuvo la masa de reacción por debajo de 10 °C. Después de agitarse durante 5-10 min, se adicionó sulfato de dimetilo (326,3 g, 2,59 mol, 1,1 equiv.), mientras se mantuvo la masa de reacción por debajo de 10 °C (Nota: Se prefiere la adición lenta para obtener una regioselectividad más favorable). Luego, la temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y la agitación continuó 2 h adicionales a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la masa de reacción se extinguió mediante la adición de agua enfriada con hielo (15,0 L, 30,0 V) y la mezcla resultante se agitó durante 6-8 h a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (1,5 L, 3,0 V). El sólido húmedo se lavó con IPA (1,5 L, 3,0 V) seguido de hexanos (1,0 L, 2,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó en un horno de aire caliente durante 7-8 h a 50 °C (hasta que el contenido de humedad sea inferior a 1,0%). El material aislado, 4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-amina (319,0 g, 60% de rendimiento), se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, J= 8,32 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,24 Hz, 1H), 4,63 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H).

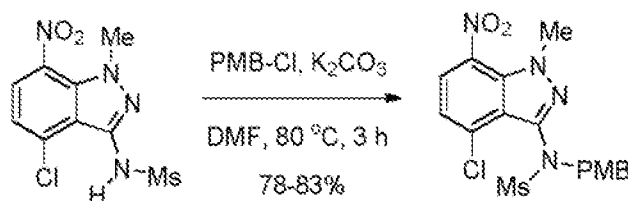
Paso 5: Preparación de N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida



20 (Paso 5a) A una solución de 4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-amina (625,0 g, 2,76 mol, 1,0 equiv.), en DCM (6,25 L, 10,0 V) a 0-5 °C. se adicionó trietilamina (TEA) (837,0 g, 8,27 mol, 3,0 equiv.); seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (20,60 g, 0,165 mol, 0,06 equiv.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, luego se adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (790,0 g, 6,89 mol, 2,5 equiv.), mientras se mantuvo la masa de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5-2,0 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (6,25 L, 10,0 V) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (6,25 L, 10,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,25 L, 2,0 V), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener los sólidos crudos. Los sólidos se trituraron con hexanos (1,25 L, 2,0 V) a temperatura ambiente para obtener el compuesto intermedio, N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida, que se usó directamente en el siguiente paso.

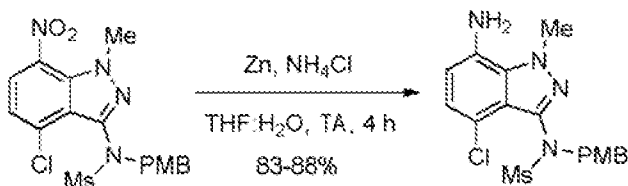
35 (ii) A una solución agitada de N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (preparada anteriormente) en etanol (10,5 L, 20,0 V) a temperatura ambiente se adicionó lentamente una solución de NaOH al 5% ac., (4,38 L, 7,0 V) [Nota: Se prefiere la adición lenta a través del embudo de goteo]. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC) [Preparación de la muestra para el análisis de TLC: ~ 1,0 ml de muestra acidificada con HCl 2,0 N ac., para alcanzar el pH: 2-3, extraerlo con acetato de etilo y analizar la capa orgánica por TLC], la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl 2,0 N acuoso (3,13 L, 5,0 V) mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 10 °C [Nota: La precipitación se produjo tras la adición de HCl y aumentó con agitación]. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5-2,0 h. Los sólidos obtenidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (1,25 L, 2,0 V); seguido de lavado con hexanos (1,25 L, 2,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El material húmedo se secó en un horno de aire caliente a 50 °C durante 6-7 h (hasta que el contenido de humedad sea inferior a 1,0%) para obtener el producto seco, N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (640,0 g, 76%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, J= 8,32 Hz, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,17 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Paso 6: Preparación de N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



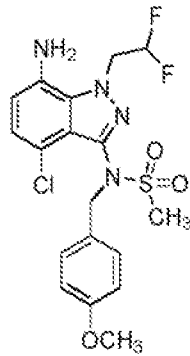
5 A una mezcla de N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (635,0 g, 2,08 mol, 1,0 equiv.), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (359,0 g, 2,30 mol, 1,1 equiv.), en DMF (6,35 L, 10,0 V) a temperatura ambiente se adicionó carbonato de potasio (374,7 g, 2,70 mol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (19,05 L, 30,0 V) [Nota: Se prefiere un enfriamiento lento con agitación vigorosa para evitar la aglutinación a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y lavaron con agua (1,90 L, 3,0 V); luego los sólidos se lavaron con hexanos (1,27 L, 2,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido aislado se disolvió en acetato de etilo (12,7 L, 20,0 V) y se adicionó carbón (63,5 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y luego se agitó durante 30-45 min a esa temperatura. La mezcla se filtró mientras aún estaba caliente (40-50 °C) a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite luego se extrajo con acetato de etilo (3,17 L, 5,0 V). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida por debajo de 50 °C. Se adicionó acetato de etilo (0,635 L, 1,0 V) a los sólidos a temperatura ambiente. La suspensión sólida resultante se agitó durante 30 min. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con hexanos (1,27 L, 2,0 V). El agua residual se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 45-60 min para obtener el producto N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil) metano sulfonamida (705,0 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, J= 8,24 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,68 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 8,24 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,44 Hz, 2H), 4,95-4,76 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

20 Paso 7: Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida

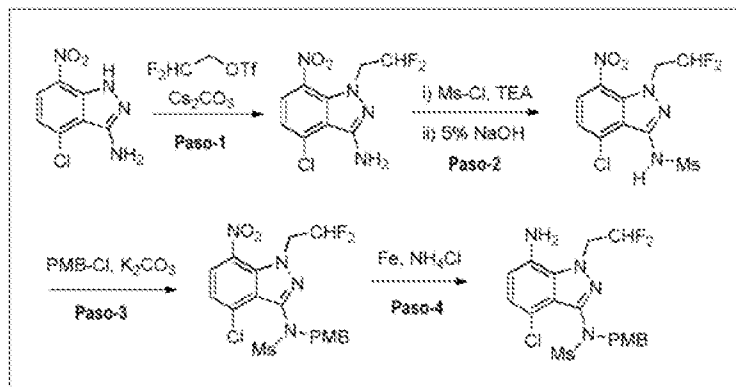


25 A una suspensión agitada de polvo de zinc (540,0 g, 8,23 mol, 10,0 equiv.), en una mezcla de THF (3,50 L, 10,0 V) y agua (7,0 L, 20,0 V) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de amonio (NH₄Cl) (449,0 g, 8,23 mol, 10,0 equiv.). A la mezcla se adicionó N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (350 g, 0,823 mol, 1,0 equiv.), en THF (7,0 L, 20,0 V). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC/HPLC en proceso), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (3,5 L, 10,0 V) y agua (1,12 L, 2,5 V). La mezcla se agitó durante 15 min. La masa de reacción se filtró a través de una almohadilla de lecho de Celite al lavar con acetato de etilo (1,75 L, 5,0 V). El filtrado bifásico se recolectó y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,50 L, 10,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3,50 L, 10 V), se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron *in vacuo* para obtener un sólido crudo. Al producto crudo se adicionó MTBE (3,25 L, 10 V) y la suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración. El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 30-45 min. El producto húmedo se secó en un horno de aire caliente (50 °C) durante 2 h para obtener el producto del título, N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (276,0 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,26 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,42 (d, J= 7,80 Hz, 1H), 4,99-4,70 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,77 (s, 5H), 2,98 (s, 3H).

40 Preparación alternativa de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida:

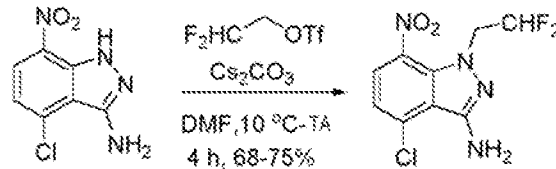


Esquema de síntesis:



5

Paso 1: Preparación de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-amina



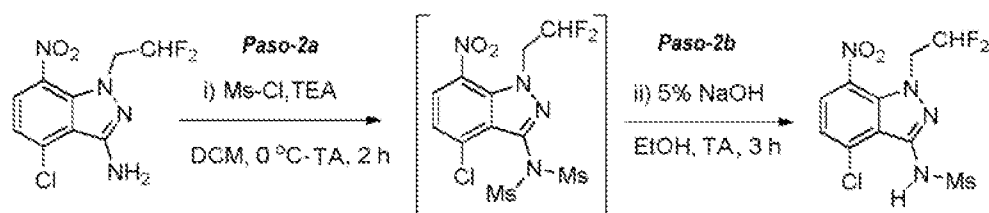
10

A una solución agitada de 4-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-amina (180 g, 0,85 mol, 1,0 equiv.), en DMF (1,8 L, 10,0 V) a 10-15 °C se adicionó carbonato de cesio (CS₂CO₃) (551 g, 1,70 mol, 2,0 equiv.), a una velocidad necesaria para mantener la masa de reacción por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 5-10 min, luego a la mezcla agitada a 10-15 °C se adicionó de 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (133 mL, 0,93 mol, 1,1 equiv.), a una velocidad necesaria para mantener la masa de reacción por debajo de 20 °C (Nota: Se prefiere la adición lenta para obtener una regioselectividad más favorable). La masa de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la masa de reacción se extinguió mediante la adición de agua enfriada con hielo (5,4 L, 30,0 V) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 6-8 h. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (540 mL, 3,0 V). El sólido húmedo se lavó con hexanos (0,9 L, 5,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó en un horno de aire caliente durante 7-8 h a 50 °C (hasta que el contenido de humedad fue inferior a 1,0%). El material aislado, 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-amina (160 g, 71% de rendimiento), se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (tt, J₁ = 3,9 Hz, J₂ = 7,7 Hz, 1H), 4,76 - 4,84 (m, 4H).

15

25

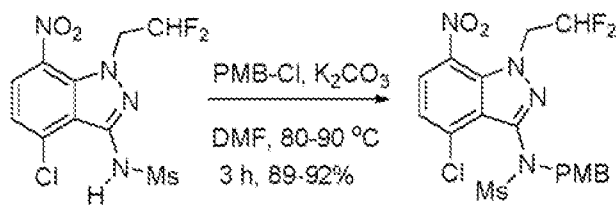
Paso 2: Preparación de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)metano sulfonamida



5 Paso 2a: A una solución de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-amina (170,0 g, 0,96 mol, 1,0 equiv.), en DCM (1,7 L, 10,0 V) a 0-5 ° 0C se adicionó trietil amina (264 mL, 2,88 mol, 3,0 equiv.), seguido de 4-dimetilaminopiridina (3,4 g, 0,048 mol, 0,05 equiv.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, luego se adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (120 mL, 2,4 mol, 2,5 equiv.), mientras se mantuvo la masa de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5-2,0 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (1,7 L, 10,0 V) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (1,7 L, 10,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera al 10% (340 mL, 2,0 V), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto como un sólido crudo. Los sólidos se trituraron con hexanos (340 mL, 2,0 V) a temperatura ambiente para obtener N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(metil sulfonil) metanosulfonamida que se usó directamente en el siguiente paso.

15 Paso 2b: A una solución agitada de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida (totalidad del material preparado anteriormente) en etanol (1,7 L, 10,0 V) a temperatura ambiente se adicionó lentamente solución de NaOH al 5% ac., (1,19 L, 7,0 V) [Nota: Se prefiere la adición lenta a través del embudo de goteo]. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción [Preparación de la muestra para el análisis de TLC: una alícuota de solución de reacción (~1 mL) se acidificó con HCl 2,0 N ac., para alcanzar el pH 2-3; luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se analizó por TLC], la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl 2,0 N ac., (~850 mL, 5,0 V) a menos de 10 °C [Nota: La precipitación se produjo tras la adición de HCl y los sólidos aumentaron gradualmente con agitación]. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5-2,0 h. Los sólidos obtenidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (340 mL, 2,0 V); seguido de lavado con hexanos (340 mL, 2,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El material húmedo se secó en un horno de aire caliente a 50 °C durante 6-7 h (hasta que el contenido de humedad fue inferior a 1,0%) para obtener el producto seco, N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (170,0 g, 75%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (tt, J₁ = 3,7 Hz, J₂ = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (td, J₁ = 3,9 Hz, J₂ = 14,3 Hz, 2H), 3,42 (s, 4H).

30 Paso 3: Preparación de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida

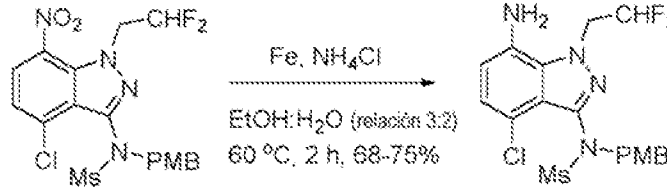


35 A una mezcla de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)metano sulfonamida (160,0 g, 0,45 mol, 1,0 equiv.), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (67,6 mL, 0,5 mol, 1,1 equiv.), en DMF (1,6 L, 10,0 V) a temperatura ambiente se adicionó carbonato de potasio (93,8 g, 0,59 mol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (4,8 L, 60,0 V) [Nota: Se prefiere un enfriamiento lento con agitación vigorosa para evitar la aglutinación a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua (480 mL, 3,0 V); luego los sólidos se lavaron con hexanos (320 mL, 2,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 1-2 h. El sólido aislado se disolvió en acetato de etilo (1,6 L, 10,0 V) y se adicionó carbón (16,0 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y luego se agitó durante 30-45 min a esa temperatura. La mezcla se filtró mientras estaba caliente (40-50 °C) a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite luego se extrajo con acetato de etilo (800 mL, 5,0 V). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida por debajo de 50 °C. A los sólidos resultantes a temperatura ambiente se adicionó acetato de etilo (160 mL, 1,0 V). La suspensión se agitó durante 30 min. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con hexanos (320 mL, 2,0 V). El agua residual se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 45-60 min para obtener el producto N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (180,0 g, 92% de

rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 4H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,01 (tt, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 7,9 Hz, 1H), 5,12 - 4,78 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

Paso 4: Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida

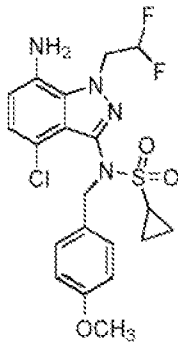
5



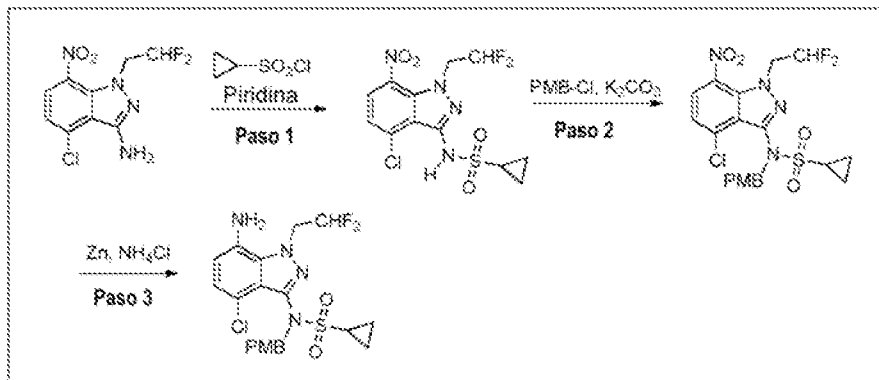
A una suspensión agitada de polvo de hierro (76,5 g, 1,37 mol, 5,0 equiv.), en una mezcla de EtOH (650 mL, 5,0 V) y agua (780 mL, 6,0 V) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de amonio (118,0 g, 2,18 mol, 8,0 equiv.). A la mezcla se adicionó N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (130 g, 0,27 mol, 1,0 equiv.), en EtOH (520 mL, 4,0 V). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y luego se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC/HPLC en proceso), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1,3 L, 10,0 V) y agua (390 mL, 3,0 V). La mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite luego se extrajo con acetato de etilo (650 mL, 5,0 V). El filtrado bifásico se dividió y la fase orgánica se reservó mientras la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (650 mL, 5,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,3 L, 10 V), se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron *in vacuo* para obtener un sólido crudo. Al producto crudo se adicionó MTBE (650 mL, 5,0 V) y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración. El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 30-45 min. El producto húmedo se secó en un horno de aire caliente (50 °C) durante 2 h para obtener el compuesto del título N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (100,0 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,52 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,01 (tt, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 7,7 Hz, 1H), 4,98-4,69 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

25

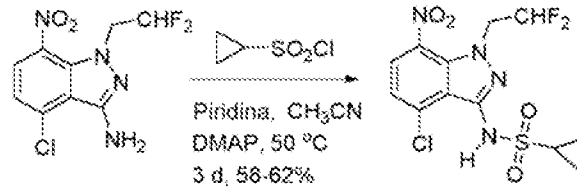
Preparación alternativa de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida



30 Esquema de síntesis:



Paso 1: Preparación de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida

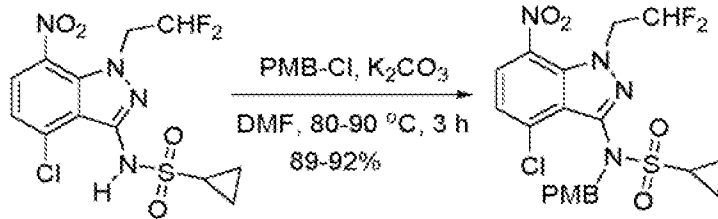


5

A una solución agitada de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-amina (150,0 g, 0,54 mol, 1,0 equiv.), en acetonitrilo (600 mL, 4,0 V) a temperatura ambiente se adicionó piridina (600 mL, 4,0 V), seguido de 4-dimetilaminopiridina (30,0 g, 0,27 mol, 0,5 equiv.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, luego se adicionó cloruro de ciclopropilsulfonilo (114 mL, 1,08 mol, 2,0 equiv.), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y luego se agitó a esa temperatura durante 3 días. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (1,5 L, 10,0 V) y acetato de etilo (1,5 L, 10,0 V), luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL, 2,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1,0 N ac., (600 mL, 4,0 V), seguido de solución de salmuera al 10% (1,5 L, 10,0 V). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego concentró bajo presión reducida para obtener N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (124,0 g, 61%) como un líquido viscoso. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,04 (tt, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 7,7 Hz, 1H), 5,05 (td, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 14,4 Hz, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

Paso 2: Preparación de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida

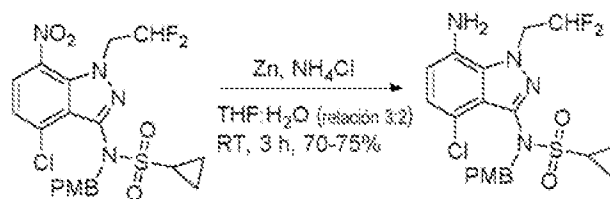
20



A una mezcla de N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (100,0 g, 0,20 mol, 1,0 equiv.), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (39,2 mL, 0,22 mol, 1,1 equiv.), en DMF (1,0 L, 10,0 V) a temperatura ambiente se adicionó carbonato de potasio (128 g, 0,33 mol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (3,0 L, 30,0 V) [Nota: Se prefiere un enfriamiento lento con agitación vigorosa para evitar la aglutinación a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua (300 mL, 3,0 V); luego los sólidos se lavaron con hexanos (300 mL, 3,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 1-2 h. El sólido húmedo se disolvió en acetato de etilo (500 mL, 5,0 V) y se adicionó carbón (10,0 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y luego se agitó durante 30-45 minutos a esa temperatura. La mezcla se filtró mientras estaba caliente (40-50 °C) a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite se extrajo con acetato de etilo (500 mL, 5,0 V). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida por debajo de 50 °C para obtener N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (122,0 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,98 (tt, J₁ = 3,7 Hz, J₂ = 7,8 Hz, 1H), 5,09-4,88 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,89 - 0,86 (m, 2H).

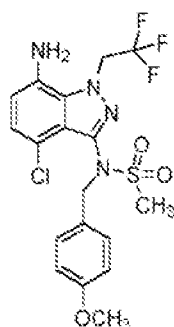
Paso 3: Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida

40

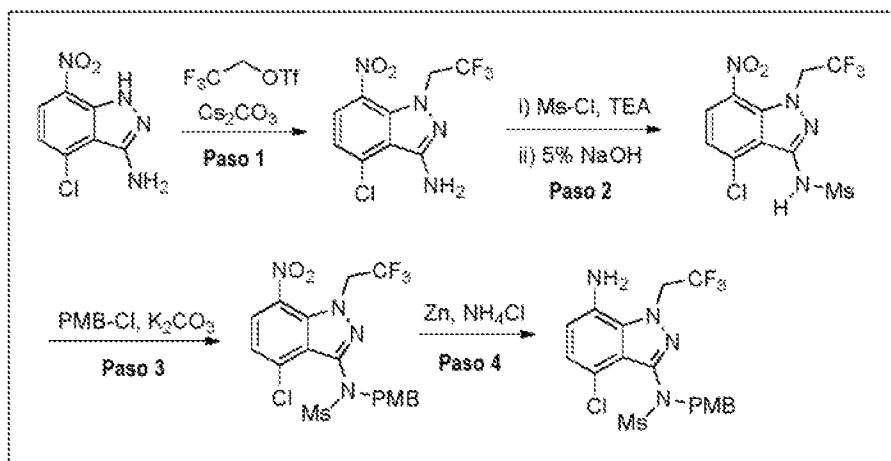


5 A una suspensión agitada de polvo de zinc (156,0 g, 2,4 mol, 10,0 equiv.), en una mezcla de THF (1,2 L, 10,0 V) y agua (2,4 L, 20,0 V) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de amonio (129,0 g, 2,40 mol, 10,0 equiv.). A la mezcla se
 10 adicionó N-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (120 g, 0,2 mol, 1,0 equiv.), en THF (2,4 L, 20,0 V). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez
 15 completada la reacción (monitoreada por TLC/HPLC en proceso), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,2 L, 10,0 V) y agua (360 mL, 3,0 V). La mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de Celite y la almohadilla de Celite se extrajo con acetato de etilo (600 mL, 5,0 V). El filtrado bifásico se dividió y la fase orgánica se reservó mientras la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 mL, 5,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera al 10% (1,2 L, 10 V), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron *in vacuo* para obtener un sólido crudo. Al producto crudo se adicionó MTBE (600 mL, 5,0 V) y la suspensión se agitó durante 30-45 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y luego se removió el agua residual a granel de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 30-45 min. El producto húmedo se secó en un horno de aire caliente (50 °C) durante 2 h para obtener el producto, N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (81,0 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,25 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,57 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,03 (tt, J₁ = 3,7 Hz, J₂ = 7,9 Hz, 1H), 4,80-4,95 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 1,14 (d, J= 2,4 Hz, 2H), 0,96 (d, J= 2,3 Hz, 2H).

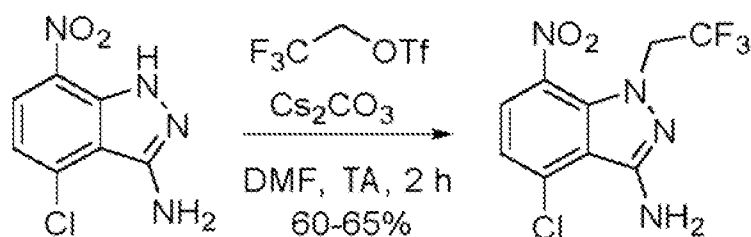
Preparación alternativa de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



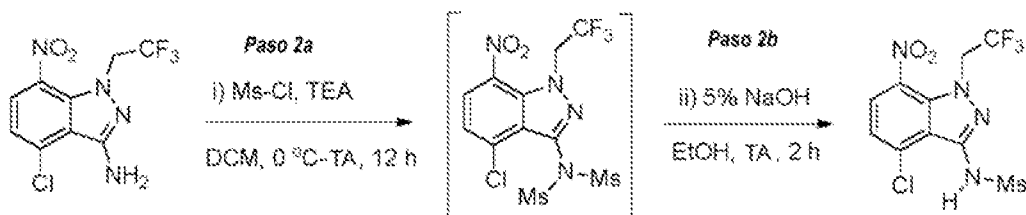
Esquema de síntesis:



Paso 1: Preparación de 4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina



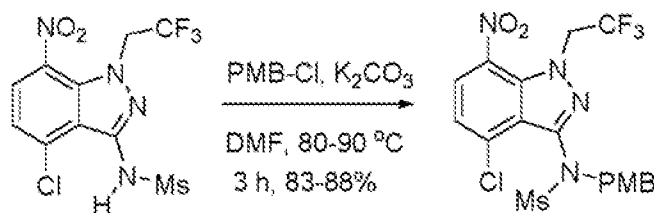
5 A una solución agitada de 4-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-amina (50 g, 0,23 mol, 1,0 equiv.), en DMF (500 mL, 10,0 V) a 10-15 °C se adicionó carbonato de cesio (CS₂CO₃) (153,3 g, 0,47 mol, 2,0 equiv.), a una velocidad suficiente para mantener la masa de reacción por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 5-10 min, luego a la mezcla agitada a 10-15 °C se adicionó 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (60,18 g, 0,26 mol, 1,1 equiv.), a una velocidad suficiente para mantener la masa de reacción por debajo de 20 °C (Nota: se prefiere la adición lenta para obtener una regioselectividad más favorable). La masa de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la masa de reacción se extinguió mediante la adición de agua enfriada con hielo (1,5 L, 30,0 V) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 6-8 h. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (150 mL, 3,0 V). El sólido húmedo se lavó con hexanos (250 mL, 5,0 V) y luego se removió el agua residual a granel de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó en un horno de aire caliente durante 7-8 h a 50 °C (hasta que el contenido de humedad fue inferior a 1,0%). El material aislado, 4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (45,0 g, 60% de rendimiento), se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,14 (q, J = 8,52 Hz, 2H), 4,77 (bs, H). Paso 2: Preparación de N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida



20 (Paso 2a): A una solución de 4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (20,0 g, 0,068 mol, 1,0 equiv.), en DCM (200 mL, 10,0 V) a 0-5 °C. se adicionó trietilamina (29,0 mL, 0,204 mol, 3,0 equiv.), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (415 mg, 0,03 mol, 0,05 equiv.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, luego a la mezcla se adicionó cloruro de metanosulfonylo (13,25 mL, 0,17 mol, 2,5 equiv.), a una velocidad suficiente para mantener la masa de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 12 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (200 mL, 10,0 V) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL, 10,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera al 10% (60 mL, 3,0 V), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener los sólidos crudos. Los sólidos se trituraron con hexanos (60 mL, 3,0 V) a temperatura ambiente para obtener el compuesto intermedio, N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida, que se usó directamente en el siguiente paso.

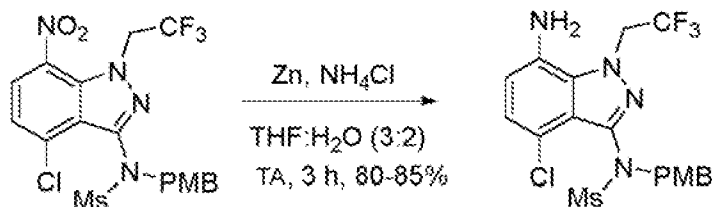
35 (Paso 2b): A una solución agitada de N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida (totalidad del material preparado anteriormente) en etanol (200 mL, 10,0 V) a temperatura ambiente se adicionó lentamente solución de NaOH al 5% ac., (140 mL, 7,0 V) [Nota: Se prefiere la adición lenta a través del embudo de goteo]. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Una vez completada la reacción [Preparación de la muestra para el análisis de TLC: Una alícuota de la solución de reacción (~ 1,0 ml) se acidificó mediante la adición de HCl 2,0 N ac., para alcanzar pH 2-3; luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se analizó por TLC], la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl 2,0 N ac., (100 mL, 5,0 V) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C [Nota: La precipitación se produjo tras la adición de HCl y aumentó con agitación]. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5-2,0 h. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con agua (60 mL, 3,0 V), seguido de lavado con hexanos (60 mL, 3,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El material húmedo se secó en un horno de aire caliente a 50 °C durante 6-7 h (hasta que el contenido de humedad fue inferior a 1,0%) para obtener N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (22,1 g, 87%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,30 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,34 (q, J = 8,30 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H).

Paso 3: Preparación de N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



- 5 A una mezcla de N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (50,0 g, 0,134 mol, 1,0 equiv.), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (23,0 g, 0,147 mol, 1,1 equiv.), en DMF (500 mL, 10,0 V) a temperatura ambiente se
 10 adicionó carbonato de potasio (27,8 g, 0,201 mol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla se vertió en agua
 15 enfriada con hielo (2,0 L, 40,0 V) [Nota: Se prefiere un enfriamiento lento con agitación vigorosa para evitar la aglutinación a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua (150 mL, 3,0 V); luego los sólidos se lavaron con hexanos (150 mL, 3,0 V). El agua residual a granel se removió de los sólidos
 20 manteniendo la filtración al vacío durante 1-2 h. Los sólidos se disolvieron en acetato de etilo (500 mL, 10,0 V) y a la solución se le adicionó carbón (5,0 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y luego se agitó a esa temperatura durante 30-45 min. La mezcla se filtró mientras estaba caliente (40-50 °C) a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite se extrajo con acetato de etilo (250 mL, 5,0 V). El filtrado combinado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida por debajo de 50 °C. Los sólidos se combinaron con acetato de etilo (50 mL, 1,0 V) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 30 min. Los sólidos se aislaron mediante filtración y luego se lavaron con hexanos (100 mL, 2,0 V). El agua residual se removió de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 45-60 min para obtener N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (56,0 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, J= 8,36 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,36 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,44 Hz, 2H), 6,77 (d, J= 8,44 Hz, 2H), 5,50-5,25 (m, 2H), 4,94-4,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

Paso 4: Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



- 25 A una suspensión agitada de polvo de zinc (66,31 g, 1,01 mol, 10,0 equiv.), en THF (500 mL, 10,0 V) y agua (1,0 L, 20,0 V) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de amonio (54,78 g, 1,01 mol, 10,0 equiv.). A la mezcla se adicionó una
 30 solución de N-(4-cloro-7-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (50,0 g, 0,101 mol, 1,0 equiv.), en THF (1,0 L, 20,0 V). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción (monitoreada por TLC/HPLC en proceso), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,0 L, 20,0 V) y agua (250 mL, 5,0 V). La mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de Celite se extrajo con acetato de etilo (250 mL, 5,0 V). El filtrado bifásico se dividió y la capa orgánica se reservó mientras que la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL, 10,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera al 10% (500 mL, 10,0 V), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron *in vacuo* para obtener un sólido crudo. Al producto crudo se adicionó MTBE (250 mL, 5,0 V) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y luego se removió el agua residual a granel de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 30-45 min. El producto húmedo se secó en un horno de aire caliente (50 °C) durante 2 h para obtener el producto del título N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (39,0 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (d, J= 8,48 Hz, 2H), 6,98 (d, J= 7,80 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,48 Hz, 2H), 6,66 (d, J= 7,84 Hz, 1H), 5,35-4,75 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (bs, 2H), 2,98 (s, 3H).

Procedimiento General E:

- 45 A una solución en agitación de N-((S)-1-((3P)-3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (1 equiv.), en piridina (0,05M) se le adicionó gota a gota el cloruro de sulfonilo adecuado (4 equiv.), a ta. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis LCMS

indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (C18) para obtener el producto indicado.

LCMS Método H:

5

Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 μ m partículas; Solvente A = 0,1% de ácido fórmico en 100% de agua. Solvente B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo al 100%. Velocidad de Flujo = 0,8 mL/min. % Inicio B = 5. % Final B = 95. Tiempo de gradiente = 1,7 min, luego una retención de 0,2 min al 95% B. Longitud de onda = 215 nm y 254.

10 LCMS Método I:

Columna: Acquity CSH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 μ m partículas; Solvente A = ácido fórmico al 0,1% en 100% de agua. Solvente B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo al 100%. Velocidad de Flujo = 0,8 mL/min. % Inicio B = 5. % Final B = 95. Tiempo de gradiente = 1,7 min, luego una retención de 0,2 min al 95% B. Longitud de onda = 215 y 254 nm.

15

LCMS Método J:

Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 100 mm, 1,7 μ m partículas; Solvente A: 95:5 Agua:MeCN con TFA al 0,1%, solvente B: 5:95 Agua:MeCN w/TFA al 0,1%; Velocidad de flujo: 0,80 ml/min.; Grad. Tiempo: 3,5, % Inicio B: 0, % Fin B: 100; Tiempo de Detención: 4,50 min.; Longitud de onda1: 220 nm, Longitud de onda2: 254 nm.

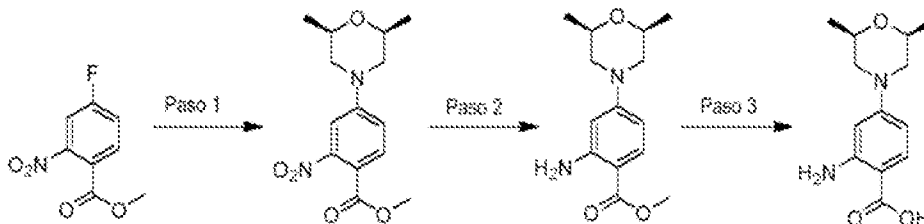
20

LCMS Método K:

Columna = Acquity BEH C18 (50mm x 2,1mm, 1,7 μ m); Fase móvil A = 0,05% Ácido fórmico en agua; Fase móvil B = 0,05% Ácido fórmico en acetonitrilo; Gradiente (tiempo (min) / % A): 0/97, 0,4/97, 2,5/2, 3,4/2, 3,5/97, 4,0/97, Temperatura de Columna: 3 5 °C, Velocidad de flujo: 0,6mL/min.

25

Preparación de ácido 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoico



30

Paso 1: Preparación de 4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-nitrobenzoato de metilo

A una mezcla de 4-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (20 g, 100 mmol) y carbonato de potasio (15,55 g, 112 mmol) en DMF (200 mL) se adicionó (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (13,61 mL, 110 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. El análisis LCMS encontró una relación aproximada de 70:30 de producto:inicio. A la solución se adicionó (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (1,0 mL, 8,1 mmol) y la solución se agitó a TA durante 18 h. El análisis LCMS encontró una relación 90:10 de producto: relación de material de inicio. A la solución se adicionó (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (1,0 mL, 8,1 mmol) y la solución se agitó a TA durante 72 h. La solución se concentró a un volumen mínimo sobre el cual se formó un precipitado amarillo. Se adicionó EtOAc caliente hasta que el precipitado se disolvió. La solución se lavó con agua seguida de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener 4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-nitrobenzoato de metilo (29,6 g, 101 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (d, 7=8,64 Hz, 1 H), 7,05 (d, 7=2,68 Hz, 1 H), 6,97 (dd, 7=8,79, 2,53 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 3,56 - 3,63 (m, 2 H), 2,60 (dd, 7=12,22, 10,73 Hz, 2 H), 1,3 0 (d, 7=6,26 Hz, 6 H).

45

Paso 2: Preparación de 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoato de metilo

A una solución desgasificada (burbujeando con gas nitrógeno durante 5 min.) de 4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-nitrobenzoato de metilo (30 g, 102 mmol) en acetato de etilo (300 mL) y metanol (20,01 mL) se adicionó paladio sobre carbono (1,085 g, 1,019 mmol). El matraz se selló con un septo de goma y luego se purgó con gas nitrógeno durante 1 minuto. Un balón de gas hidrógeno estaba conectado por una aguja a través del septo. La mezcla se roció con H₂ durante 30 segundos, luego se agitó bajo presión positiva de gas hidrógeno durante 72 hrs. La mezcla de reacción se roció con gas nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla agitada se adicionó Celite. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite para obtener un filtrado marrón claro. El filtrado se concentró *in vacuo* para obtener 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoato de metilo (27 g, 102 mmol, 100 % de rendimiento) como un líquido viscoso naranja. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (d, 7=9,24 Hz, 1 H), 6,25 (dd, 7=9,09, 2,53 Hz, 1 H), 6,02 (d, 7=2,38 Hz, 1 H), 5,71

55

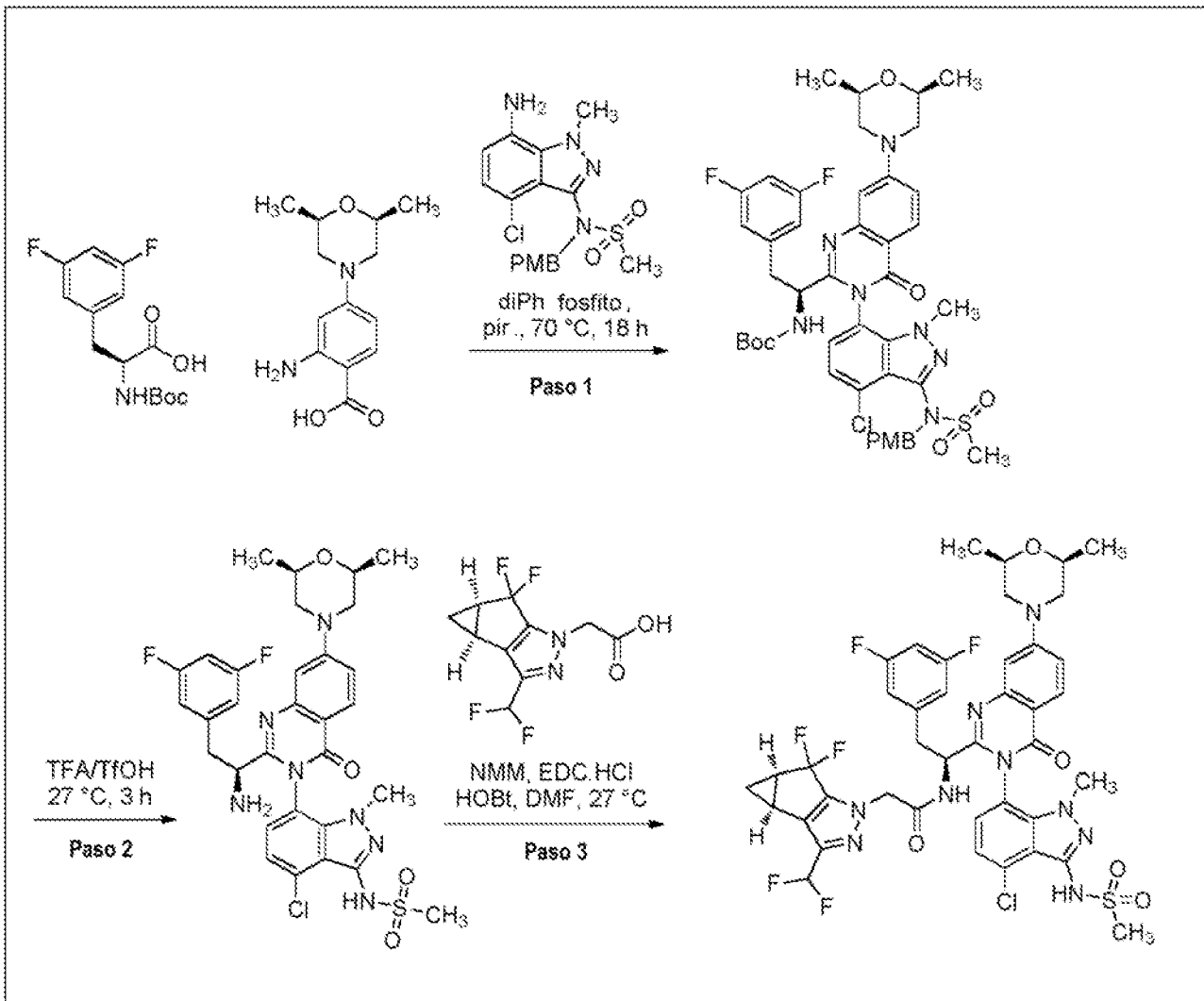
(br s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,76 (dq, 7=10,51, 6,28, 6,28, 6,28, 2,53 Hz, 2 H), 3,55 (dt, 7=11,03, 1,94 Hz, 2 H), 2,49 (dd, 7=12,37, 10,58 Hz, 2 H), 1,27 (d, 7=6,26 Hz, 6 H). LCMS Método J (m/z) = 265,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención (min) = 2,43.

5 Paso 3: Ácido 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoico

A una solución de 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoato de metilo (27 g, 102 mmol) en metanol (200 mL) y THF (100 mL) se adicionó hidróxido de sodio acuoso (61,3 mL, 306 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis de LCMS indicó que solo estaba presente el material de inicio. Luego, la reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. El análisis de LCMS indicó una conversión completa al carboxilato. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego los volátiles se removieron bajo presión reducida para obtener una mezcla acuosa. A la mezcla se adicionó HCl ac., (3 06 mL, 3 06 mmol) y EtOAc (-3 00 mL). La mezcla se mezcló y luego la capa orgánica se aisló y lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el ácido 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoico (24,8 g, 94 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,82 (d, 7=9,24 Hz, 1 H), 6,28 (dd, 7=9,24, 2,38 Hz, 1 H), 6,00 (d, 7=2,38 Hz, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 3,58 (dd, 7=12,52, 2,09 Hz, 2 H), 2,52 (dd, 7=12,37, 10,58 Hz, 2 H), 1,28 (d, 7=6,26 Hz, 6 H). LCMS Método J (m/z) = 292,1 (M+42 (acetonitrilo))⁺. Tiempo de retención (min) = 1,90.

20 Preparación alternativa del Ejemplo 15: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

Esquema de síntesis:



Paso 1: Preparación de ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo

5 A una solución agitada de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (76 g, 253 mmol), ácido 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoico (70,4 g, 279 mmol) y N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (100 g, 253 mmol) en piridina (1000 mL) a 27 °C en atmósfera de argón se adicionó fosfito de difenilo (196 mL, 1013 mmol). La masa de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h bajo atmósfera de argón. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 40%, R_f = 0,3, UV- activo). Al completar, la masa de
10 reacción se concentró bajo presión reducida para remover la piridina y luego se diluyó con EtOAc (5000 mL). La solución orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico 0,5 M (2 x 1500 mL), NaOH 1 N (3 x 1000 mL) y salmuera (1000 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (230 g, rendimiento: 58%, líquido gomoso
15 marrón). LCMS Método K: tiempo de retención = 2,56 min; masa observada = 892,56 (M+H); pureza = 57%.

El procedimiento anterior se repitió en la misma escala y los productos de ambas preparaciones se mezclaron para obtener 455 g de producto crudo combinado. Este material se purificó por cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 100-200 malla) usando EtOAc/Pet al 30-40%. Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron bajo presión
20 reducida para obtener ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (300 g, rendimiento: 51%, sólido blanquecino). El material es una mezcla de diastereómeros (atropisómeros). LCMS Método K: tiempo de retención = 2,57 min, masa observada = 892,56 (M+H), pureza = 77%.

25 Paso 2: Preparación de N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida

A una solución agitada de ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (100 g, 112 mmol)
30 en TFA (345 ml, 4482 mmol) a 27 °C bajo atmósfera de nitrógeno se le adicionó ácido triflico (14,93 ml, 168 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la solución se adicionó ácido triflico (14,93 ml, 168 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%, R_f = 0,2, UV-activo). Al completar, los volátiles se removieron bajo una corriente suave de nitrógeno y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (2500 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaOH 1M ac., (2 x 1500 mL), salmuera (1000 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto en crudo N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (90 g, Rendimiento: 97%, sólido blanquecino) una mezcla de diastereómeros (atropisómeros). LCMS Método K: tiempo de retención = 1,57 min, masa observada = 672,25 (M+H), pureza = 27% (atropisómero #1); y tiempo de retención = 1,67
40 min, masa observada = 672,25 (M+H), pureza = 53% (atropisómero #2).

El procedimiento anterior se repitió una vez en la misma escala descrita anteriormente y una vez en 1,1x la escala descrita anteriormente. Los productos de cada preparación se mezclaron para obtener 320 g de producto crudo combinado. Este material se purificó por cromatografía en gel de sílice (100-200 malla) usando EtOAc/Pet al 75-100%. Las fracciones que
45 contienen el producto se agruparon y se concentraron bajo presión reducida para obtener N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (146 g, rendimiento: 64%, sólido blanquecino) una mezcla de atropisómeros (diastereómeros). LCMS Método K: tiempo de retención = 1,56 min, masa observada = 672,25 (M+H), pureza = 25% (atropisómero #1); y tiempo de retención = 1,64 min, masa observada = 672,25 (M+H), pureza = 66% (atropisómero #2).

50 El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase normal usando el siguiente método:

Fase Móvil:	Metanol (100%)
Velocidad de flujo:	42,0 mL/min
Temperatura:	Ambiente
Longitud de onda de detección:	de318 nm
Tiempo de ejecución:	24 min
Muestra por inyección:	766 mg

Muestra disuelta en: metanol + acetonitrilo

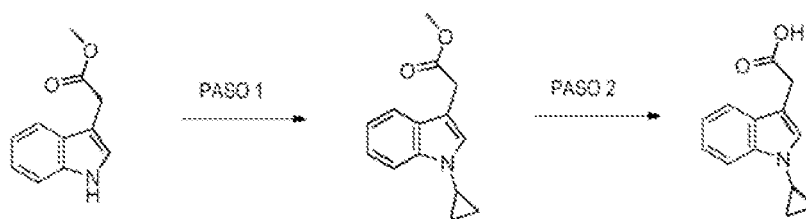
Los dos picos se recolectaron por separado y el pico principal (segundo en eluir) se concentró bajo presión reducida para obtener N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (75 g, rendimiento: 54%, sólido blanquecino). LCMS Método K: tiempo de retención = 1,63 min, masa observada = 672,25 (M+H), Pureza LCMS = 98%, Pureza de HPLC Quiral = 99%. La separación por HPLC quiral anterior se repitió para otra muestra de N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (115 g) para obtener N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (65 g). LCMS Método K: tiempo de retención = 1,65 min, masa observada = 672,25 (M+H), Pureza = 98%, Pureza de HPLC Quiral = 99%). Los dos lotes de material homoquiral se disolvieron en EtOAc y la solución luego se concentró bajo presión reducida para obtener N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (140 g, sólido blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,19-8,07 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,67 (tt, J= 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,51-6,40 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,28 (dd, J= 13,1, 7,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J= 13,1, 7,0 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 1,32 (d, J= 6,1 Hz, 6H). Pureza LCMS = 96%, Pureza de HPLC Quiral = 99%.

Paso 3: Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

A una solución agitada de N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (100 g, 146 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (42,8 g, 160 mmol), HOBT.H₂O (26,8 g, 175 mmol) y EDC.HCl (36,3 g, 190 mmol) en DMF (1000 mL) a 27 °C bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó N-metilmorfolina (128 mL, 1166 mmol), y luego se agitó la solución durante 16 hrs a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (SiO₂, EtOAc/Pet al 50%, R_f = 0,3, UV- activo). La masa de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (3000 mL) y la mezcla luego se agitó durante 15 min. El sólido precipitado se aisló por filtración y se secó bajo vacío para obtener el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (100-200 malla SiO₂) usando EtOAc/Pet al 45-55%. Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (117 g, Rendimiento: 85%, sólido blanquecino). LCMS Método K: tiempo de retención = 2,29 min, masa observada = 918,50 (M+H), pureza = 97%.

El procedimiento anterior se repitió en 20% de la escala descrita para obtener el producto deseado (21 g), pureza LCMS = 99%. Los dos lotes se disolvieron en EtOAc y la solución luego se concentró bajo presión reducida. El sólido blanquecino resultante (140 g) se tomó en isopropanol (2800 mL) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5000 mL equipado con agitador mecánico. La suspensión resultante se colocó en un baño de agua que luego se calentó a 70 °C con agitación. Los sólidos se disolvieron y luego la agitación continuó 10 minutos adicionales. Se detuvo la agitación y se retiró el agitador mecánico. El calor al baño de agua se apagó, pero el baño de agua no se removió. La solución se dejó enfriar lentamente en este estado. Cuando la solución alcanzó 55 °C, se adicionó un cristal de siembra a la solución y la mezcla se dejó reposar en el baño de agua de enfriamiento lento durante 36 horas. El matraz se agitó suavemente para romper los sólidos y la solución se volvió turbia. El material sólido se recolectó por filtración al vacío a través de un embudo Buckner. El matraz de fondo redondo usado en la cristalización se enjuagó con isopropanol (250 mL) y la mezcla resultante luego se vertió en el filtro. La masa cristalina incolora se mantuvo bajo filtrado activo al vacío para remover el isopropanol residual. El análisis de RMN ¹H de los cristales indicó 0,68% en peso de isopropanol residual. El producto se colocó en un horno de vacío calentado a 45 °C durante 3 h para obtener N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (112 g, Rendimiento: 79%, sólido blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,81 (brs, 1H), 8,97 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, 7= 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, 7 = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,31 (dd, J=9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,92 (t, J= 54,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 4,62-4,46 (m, 3H), 3,89 (d, J= 11,8 Hz, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 14,0, 3,0 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 4H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,22-1,20 (m, 6H), 0,87-0,83 (m, 1H). LCMS Método: Columna = Acquity BEH C18 (50mm x 2,1mm, 1,7µm); Fase móvil A = ácido fórmico al 0,1% en agua; Fase móvil B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo; Gradiente (tiempo (mín.) / %B) = 0/3, 0,4/3, 7,5/98, 9,5/98, 9,6/3, 10/3; Temperatura de la columna: 35°, Velocidad de Flujo = 0,6 mL/min. Tiempo de retención LCMS = 5,22 min, masa observada = 918,28 (M+H), Pureza = 99%, Pureza de HPLC Quiral = 99%, Pureza de HPLC = 99%.

Preparación de ácido 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acético



Paso 1: Preparación de 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetato de metilo

5 Una suspensión de 2-(1H-indol-3-il)acetato de metilo (300 mg, 1,586 mmol), ácido ciclopropilborónico (272 mg, 3,17 mmol), acetato de cobre (II) (288 mg, 1,586 mmol), carbonato de sodio (336 mg, 3,17 mmol) y 2,2'-bipiridina (248 mg, 1,586 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (15 mL) se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de cloruro de amonio ac., sat. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica luego se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto

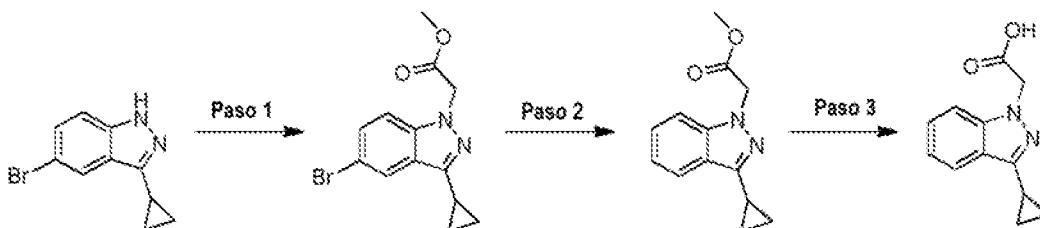
10 crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna RediSep Gold de 40 g, EtOAc al 0-50% en hexanos) para obtener el producto 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetato de metilo (88 mg, 0,384 mmol, 24,21 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59-7,62 (m, 1 H), 7,55 - 7,58 (m, 1 H), 7,26 (ddd, 7=8,20, 7,00, 1,19 Hz, 1 H), 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 3,77 (d, 7=0,89 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,31 - 3,36 (m, 1 H), 0,99 - 1,12 (m, 4 H). LCMS Método J (m/z) = 216,1 (M+H) RT (min) = 2,39.

Paso 2: Preparación de ácido 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acético

A una solución de 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetato de metilo (88 mg, 0,384 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (2 mL) se adicionó hidróxido de sodio acuoso (0,154 mL, 0,768 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante

20 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl ac., (1,151 mL, 1,151 mmol) y la mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se aisló, lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró *in vacuo* para obtener el producto ácido 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acético (75 mg, 0,348 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55 - 7,61 (m, 2 H), 7,26 (ddd, 7=8,12, 7,08, 1,19 Hz, 1 H), 7,16 (ddd, 7=7,90, 7,00, 0,89 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 3,79 (d, 7=0,89 Hz, 2 H), 3,31 - 3,37 (m, 1 H), 1,05 - 1,11 (m, 2 H), 0,99 - 1,05 (m, 2 H). LCMS Método J (m/z) = 230,1 (M+H) RT (min) = 2,85.

Preparación de ácido 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acético



Paso 1: 2-(5-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol (1 g, 4,22 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,439 mL, 4,64 mmol) en N,N-Dimetilformamida (15 mL) se adicionó carbonato de potasio (0,641 g, 4,64 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante

35 18 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y agua (125 mL). La mezcla se mezcló y luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua seguida de salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100% en hexanos) para obtener el 2-(5-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (510 mg, 1,650 mmol, rendimiento al 39,1%) como un sólido blanco. LCMS Método J (m/z) = 309 y 311 (M+H) RT (min) = 2,92.

Paso 2: Preparación del producto 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A una solución desgasificada (burbujeando con gas N₂ durante 5 min) de 2-(5-bromo-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (1,02g, 3,30 mmol) en acetato de etilo (30 mL) y metanol (3,00 mL) se adicionó paladio sobre carbono (0,176 g, 0,165 mmol). El matraz se selló con un tabique de goma y luego se purgó con gas N₂ durante 1 minuto. Se conectó un balón de H₂ mediante una aguja a través del tabique y luego se purgó el matraz con H₂ durante 30 segundos. Luego, el matraz se mantuvo bajo una presión positiva de H₂ mientras la mezcla se agitaba durante 18 hrs. La mezcla de reacción se roció con gas N₂ durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró *in vacuo*

para obtener 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (661 mg, 2,87 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 - 1,08 (m, 2 H), 1,08-1,12 (m, 2 H), 2,21 - 2,28 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 7,16 (ddd, 7=8,12, 7,08, 0,89 Hz, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 7,77 (dt, 7=8,05, 1,04 Hz, 1 H). LCMS Método J (m/z) = 231,1 (M+H) RT (min) = 2,52.

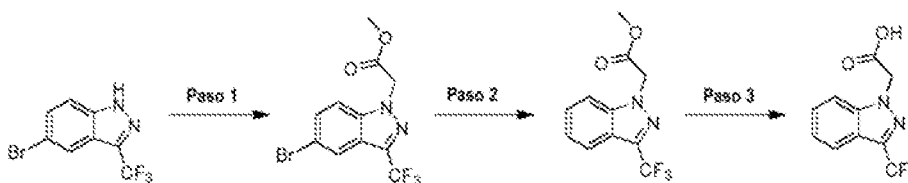
5

Paso 3: Preparación de ácido 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acético

A una solución de 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (661 mg, 2,87 mmol) en THF (7 mL) y metanol (7,00 mL) se adicionó hidróxido de sodio acuoso 5 M (1,722 mL, 8,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl ac. 1 M (10,05 mL, 10,05 mmol) y EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se mezcló. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener ácido 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acético (608 mg, 2,81 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,79 (dt, 7=8,20, 0,97 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,16 (ddd, 7=8,05, 6,26, 1,49 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 1 H), 1,03 - 1,08 (m, 4 H). LCMS Método J (m/z) = 217,1 (M+H) RT (min) = 2,16.

15

Preparación de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético



20

Paso 1: Preparación de 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-indazol (,232 g, 0,875 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,091 mL, 0,963 mmol) en N,N-Dimetilformamida (5 mL) se adicionó carbonato de potasio (0,133 g, 0,963 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y agua (125 mL). La mezcla se mezcló y luego la capa se separó. La capa orgánica se lavó con agua seguida de salmuera (50 mL). La capa orgánica se recolectó, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-40% en hexanos durante 10 CV, luego EtOAc al 40% en hexanos durante 2 CV) para obtener 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (201 mg, 0,596 mmol, 68,1 % de rendimiento) como un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04 (d, 7=1,49 Hz, 1 H), 7,62 (dd, 7=8,94, 1,79 Hz, 1 H), 7,31 (d, 7=8,94 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2H), 3,81 (s, 3 H).

25

30

Paso 2: Preparación de 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A una solución desgasificada (burbujeando con gas N₂ durante 5 min.) de 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (0,201 g, 0,596 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y metanol (1 mL) se adicionó paladio sobre carbono (0,032 g, 0,030 mmol). El matraz se selló con un septo de goma y luego se purgó con gas N₂ durante 1 minuto. Se conectó un balón de H₂ mediante una aguja a través del septo. La mezcla se roció con H₂ durante 30 segundos. Luego la mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de H₂ durante 18 hrs. La mezcla se burbujeó con gas N₂ durante 5 min, luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para obtener 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (154 mg, 0,596 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS Método J (m/z) = 259,1 (M + H) RT(min) = 2,75.

40

45

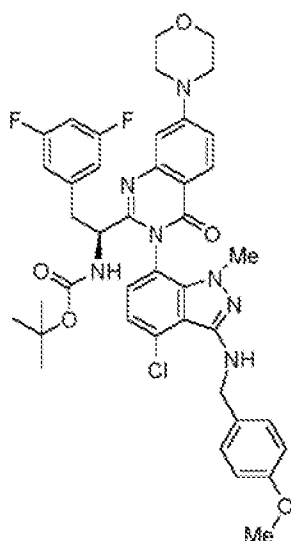
Paso 3: Preparación de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético

A una solución de 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (226 mg, 0,875 mmol) en metanol (3 mL) se adicionó hidróxido de sodio acuoso (0,525 mL, 2,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se diluyó con HCl ac., (2,71 mL, 2,71 mmol) y agua (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético (144 mg, 0,590 mmol, 67,4% de rendimiento) como un sólido marrón. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,54 (ddd, 7=8,42, 7,08, 1,19 Hz, 1 H), 7,35 (ddd, 7=8,12, 7,08, 0,89 Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H). LCMS Método J (m/z) = 286,1 (M + Acetonitrilo (42)) RT(min) = 2,38.

50

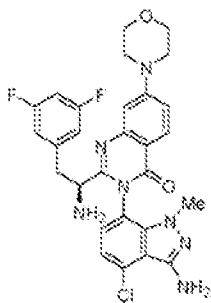
55

Preparación de (S)-(1-(3-(4-cloro-3-((4-metoxibencil)amino)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil) e thy l) carbamato de terc-butilo:



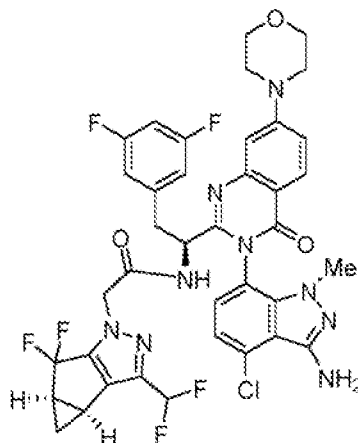
En un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo atmósfera de Ar se combinaron ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil) amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (730 mg, 2,42 mmol), ácido 2-amino-4-morfolinobenzoico (539 mg, 2,42 mmol), 4-cloro-N3-(4-metoxibencil)-1-metil-1H-indazol-3,7-diamina (768 mg, 2,42 mmol) y piridina (9,3 ml). A la solución a temperatura ambiente se adicionó fosfonato de difenilo ("DPP", 1,9 ml, 9,7 mmol). El matraz se calentó a 70 °C con agitación durante la noche (aproximadamente 18 h). La solución de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y luego se lavó con ácido cítrico 0,5 M ac. seguido de NaOH 1M ac., (2x). La fase orgánica se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos) para obtener (S)-(1-(3-(4-cloro-3-((4-metoxibencil)amino)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (1 g, 1,272 mmol, 52,5 % de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros en una relación aproximada de 2:3. LCMS: Longitud de onda1: 220 nm, Longitud de onda2: 254 nm, Volumen de Inyección: 5,00 µl, Tiempo de Detención: 4,50 min, Grad. Tiempo: 3,50 min, % Inicio B: 0, % Fin B: 100, Flujo Total: 0,8 ml/min, Solvente A: 95:5 Agua:MeCN Ácido fórmico al 0,1%, Solvente B: 5:95 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Nombre de Col.: 1 - Acquity UPLC BEH C18 1,7µm, 2,1 x 100 mm ta: 3,575, M+H: 786,20.

Preparación de (S)-(3P)-2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona:



A una solución agitada de (S)-(1-((3P)-3-(4-cloro-3-((4-metoxibencil)amino)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (750 mg, 0,954 mmol) en diclorometano (DCM) (4,7 ml) a ta se adicionó ácido trifluoroacético (3,7 ml, 48 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. La solución de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante y luego se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1M hasta que la fase acuosa se probó como pH > 7. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexanos :EtOAc 100:0 → 0:100). Dos picos en un 2:3 contienen la masa de producto deseada. El segundo de estos picos para eluir (el pico principal) se aisló para obtener (S)-(3P)-2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona (193 mg, 36% de rendimiento). LCMS: Longitud de onda1: 220 nm, Longitud de onda2: 254 nm, Volumen de Inyección: 5,00 µl, Tiempo de Detención: 2,50 min, Grad. Tiempo: 1,50 min, % Inicio B: 0, % Fin B: 100, Flujo Total: 0,80 ml/min, Solvente A: 95:5 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Solvente B: 5:95 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Nombre de Col.: 1 - Acquity UPLC BEH C18 1,7µm, 1 x50mm ta: 1,016 min, M+H: 566,10.

Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida:



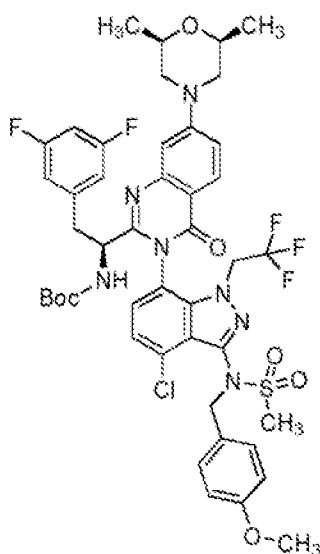
5

A una solución agitada de (S)-(3P)-2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolinoquinazolin-4 (3H)-ona (197 mg, 0,348 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (92 mg, 0,348 mmol) y diisopropiletilamina (182 μ l, 1,04 mmol) en THF (3,5 ml) se adicionó HATU (159 mg, 0,418 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se adsorbió en Celite *in vacuo* y el polvo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexanos :EtOAc 100:0 \rightarrow 0:100 durante 10 CV) para obtener N-((S)-1-((3P)-3-(3-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (283 mg, 0,348 mmol, 100 % de rendimiento). LCMS: Longitud de onda1: 220 nm, Longitud de onda2: 254 nm, Volumen de Inyección: 5,00 μ l, Tiempo de Detención: 4,50 min, Grad. Tiempo: 3,50 min, % Inicio B: 0, % Fin B: 100, Flujo Total: 0,8 ml/min, Solvente A: 95:5 Agua:MeCN Ácido fórmico al 0,1%, Solvente B: 5:95 Agua:MeCN TFA al 0,1%, Nombre de Col.: 1 - Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm ta: 2,994 min, M+H: 812,5. RMN 1 H (METANOL- d_4 , 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H, 7=8,9 Hz), 7,31 (dd, 1H, 7=2,5, 9,1 Hz), 7,19 (d, 1H, 7=2,7 Hz), 7,0-7,1 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,61 (br dd, 2H, 7=2,1, 8,0 Hz), 6,70 (br t, 1H, 7=54,7 Hz), 4,9-5,0 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 2H), 3,9-3,9 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H, 7=8,9, 14,0 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H).

20

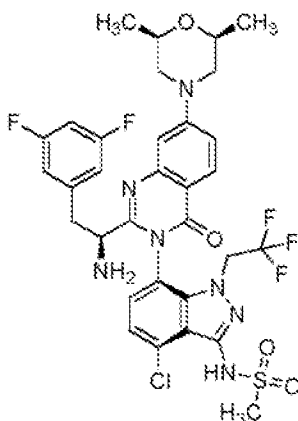
Preparación de ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo

25



Una mezcla de ácido 2-amino-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)benzoico (0,849 g, 3,39 mmol), ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (1,022 g, 3,39 mmol), N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (1,57 g, 3,39 mmol) y fosfonato de difenilo (2,60 ml, 13,57 mmol) en piridina (9,7 mL) en un vial a presión se calentó en un bloque de aluminio durante 18 horas a 75 °C. La mezcla se enfrió a t.a. y luego se diluyó con EtOAc (-250 mL) y se lavó con ácido cítrico 0,5 M, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna RediSep de 80 g) usando 0-45% de acetato de etilo en hexanos durante 25 CV. Las fracciones deseadas se agruparon y luego se concentraron para obtener ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (1,36 g, 42 %) como un sólido espumoso amarillo pálido, una mezcla de diastereómeros (atropisómeros). LCMS Método A: tiempo de retención = 3,72 min.; m/z = 960,2 [M+H]⁺.

Preparación de N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida



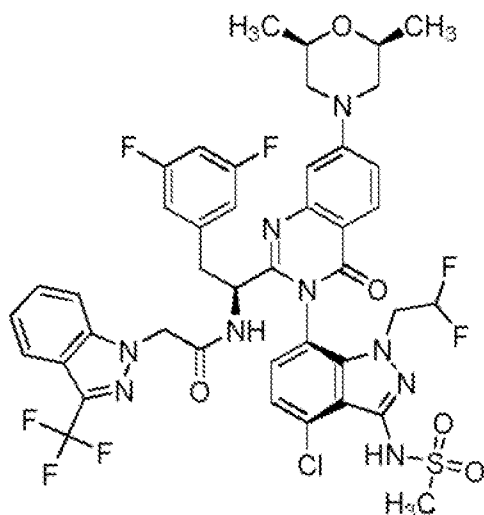
A una solución de ((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (1,36 g, 1,133 mmol) en diclorometano (6,3 mL) y TFA (3,15 mL) se le adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0,301 mL, 3,40 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se diluyó con NaOH 1 N ac., hasta que el pH de la fase acuosa fue > 7,0. La mezcla se mezcló y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna RediSep de 120 g) usando acetato de etilo al 10-100 % en hexanos en 25 volúmenes de columna. Las fracciones deseadas se agruparon y luego se concentraron *in vacuo* para obtener un sólido blanquecino (460 mg). Este material se sometió a cromatografía quiral SFC usando el siguiente método: Columna = Chiralpak IB 20 x 250 mm, 5 μ ; Solvente = CO₂:EtOH 80:20; Velocidad de flujo = 50 g/min; Contrapresión = 100 bar; Temperatura = 30 °C; Volumen de inyección = 3 mL; Detección = 220 nM. Esta separación produjo dos picos. Las fracciones del pico deseado (pico principal, tiempo de retención = 6,9-9 min) se agruparon y luego se concentraron *in vacuo* para obtener N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (0,45 g, 54%) como un sólido blanco. LCMS Método A: tiempo de retención = 3,72 min.; m/z = 960,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,04 - 8,08 (m, 1 H) 7,34 - 7,37 (m, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1H) 6,90 - 6,94 (m, 1 H) 6,77 - 6,84 (m, 1 H) 6,50 - 6,56 (m, 2 H) 4,79 - 4,85 (m, 1 H) 4,59 - 4,69 (m, 1H) 3,90 - 3,97 (m, 2 H) 3,80 - 3,88 (m, 2 H) 3,52 - 3,57 (m, 1 H) 3,32 (br s, 3 H) 3,26 - 3,31 (m, 1 H) 2,83 - 2,89 (m, 1 H) 2,59 - 2,67 (m, 2 H) 1,26 - 1,39 (m, 6 H).

Procedimiento General D:

A una solución del ácido carboxílico indicado (1,1 equiv.), N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (1 equiv., habitualmente 25 mg igual a 0,035 mmol) y HATU (1,2 equiv.), se le adicionó tetrahidrofurano para obtener un volumen de reacción 0,07M en sulfonamida. A la mezcla se adicionó diisopropiltilamina ("DIEA", 3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con una solución de amoníaco en MeOH (2M, 1 mL por cada 25 mg de material de inicio de sulfonamida usado en la reacción). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo una corriente de gas nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en DMF y la solución se sometió a purificación por HPLC preparativa siguiendo el método: Columna = Zorbax Eclipse Plus C18, 21,2 x 100 mm, 5 μ m partículas; Solvente A = ácido fórmico al 0,1% en 100% de agua; Solvente B = acetonitrilo; Velocidad de flujo = 40 mL/min; la muestra se eluyó con un gradiente, habitualmente de 7 min.

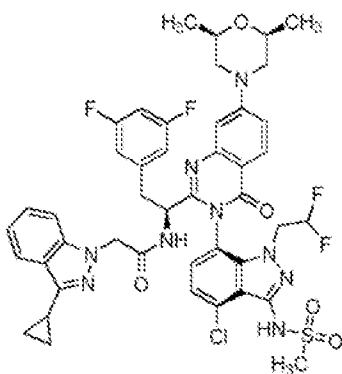
de duración, luego una elución de 2 min. a 98% de B; el % Inicio B y el % Final B variaron según la muestra; Longitud de onda de detección = 215 y 254 nm. Intervalo ESI +: 150 a 1500 dalton. Esta purificación obtuvo el producto indicado.

- 5 Preparación del Ejemplo 43: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetamida.



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,51 min.; ion observado = 948,5 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,07 (d, J=8,94 Hz, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,17 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,68 Hz, 1 H), 6,72 (tt, J=9,13, 2,20 Hz, 1 H), 6,55 (br dd, J=8,20, 2,24 Hz, 2 H), 5,84 - 6,09 (m, 1 H), 4,86 - 4,96 (m, 2 H), 4,74 - 4,79 (m, 2 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 3,89 - 3,95 (m, 2 H), 3,79 - 3,89 (m, 2 H), 3,39 (dd, J=13,86, 5,22 Hz, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,03 (dd, J=14,01, 9,24 Hz, 1 H), 2,60 - 2,65 (m, 2 H), 1,3 0 (d, J=6,26 Hz, 6 H).

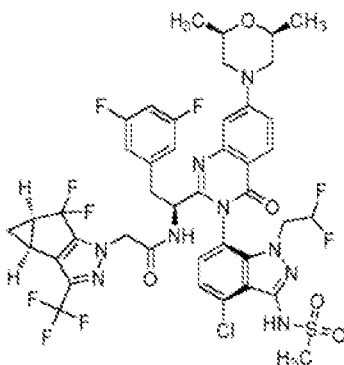
- 20 Preparación del Ejemplo 44: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetamida.



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,51 min.; ion observado = 920,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,02 - 8,08 (m, 1 H), 7,76 (br d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 3 H), 7,21 (br d, J=8,64 Hz, 1 H), 7,16 (br d, J=8,05 Hz, 1 H), 7,12 (br t, J=7,45 Hz, 1 H), 7,07 (br s, 1 H), 6,68 - 6,79 (m, 1 H), 6,47 (br d, J=6,26 Hz, 2 H), 5,81 - 6,05 (m, 2 H), 4,12 - 4,24 (m, 1 H), 3,77 -

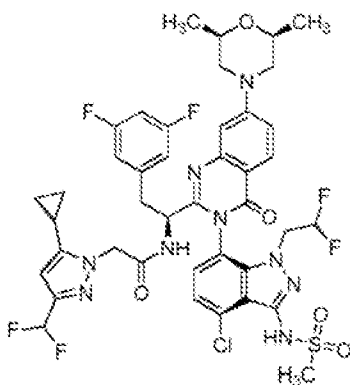
3,94 (m, 4H), 3,19 (s, 3 H), 2,89 -2,97 (m, 1 H), 2,59 -2,65 (m, 2 H), 2,17-2,31 (m, 2 H), 1,31 (br d, J=5,96 Hz, 6 H), 1,02 (br d, J=7,45 Hz, 4 H). 3 protones no fueron interpretables debido a la superposición de picos de solvente.

5 Preparación del Ejemplo 45: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento modificado de la siguiente manera: Se usó 100 mg de material de inicio de sulfonamida y 1 mL de amoníaco 2M en metanol. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se
15 analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,49 min.; ion observado = 986,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,07 (d, J=8,94 Hz, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,16 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 6,77 (tt, J=9,24, 2,38 Hz, 1 H), 6,54 (br dd, J=8,20, 2,24 Hz, 2 H), 5,86 - 6,12 (m, 1 H), 4,55 - 4,70 (m, 3 H), 4,25 - 4,39 (m, 1 H), 3,77 - 3,97 (m, 5 H), 3,38 (dd, J=14,01, 5,07 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,02 (dd, J=13,71, 8,94 Hz, 1 H), 2,59 - 2,65 (m, 2 H), 2,41 - 2,52 (m, 2 H), 1,34 - 1,43 (m, 1 H), 1,29 (d, J=6,26 Hz, 6 H), 1,02 - 1,08 (m, 1H).
20

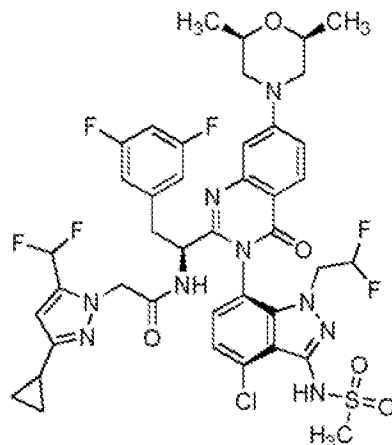
Preparación del Ejemplo 46: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida.
25



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se
30 analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,47 min.; ion observado = 918,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,07 (d, J=9,24 Hz, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,21 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 6,73 - 6,81 (m, 1 H), 6,58 - 6,72 (m, 1 H), 6,51 - 6,58 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,89 - 6,14 (m, 2 H), 4,73 (dd, J=9,24, 4,77 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 1 H), 3,87 - 4,01 (m, 3 H), 3,77 - 3,86 (m, 2 H), 3,38 (dd, J=13,71, 4,77 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,01 (br dd, J=13,86, 9,09 Hz, 1 H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 1,45-1,51 (m, 1 H), 1,29 (d, J=6,26 Hz, 5 H), 0,80 - 0,90 (m, 2 H), 0,50 - 0,60 (m, 2 H).
35

Preparación del Ejemplo 47: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida.

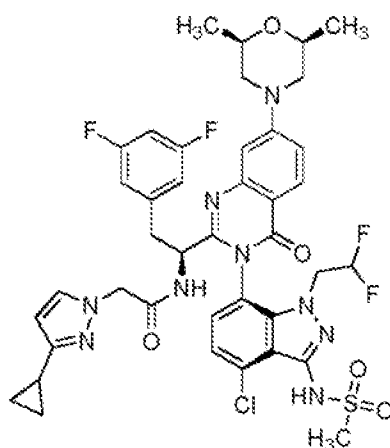
5



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,48 min.; ion observado = 920,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,06 (d, J=8,94 Hz, 1 H), 7,3 0 (dd, J=9,24, 2,38 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 6,78 (tt, J=9,24, 2,24 Hz, 1 H), 6,59 - 6,71 (m, 1 H), 6,47 - 6,55 (m, 2 H), 6,22 - 6,26 (m, 1 H), 5,86 - 6,11 (m, 1 H), 4,59 - 4,70 (m, 3 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 3,79 - 3,95 (m, 4 H), 3,32 - 3,37 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 2,98 (dd, J=13,71, 8,64 Hz, 1 H), 2,59 - 2,66 (m, 2 H), 1,87 (tt, J=8,46, 4,95 Hz, 1 H), 1,29 (d, J=6,26 Hz, 6 H), 0,86 - 0,92 (m, 2 H), 0,67 - 0,72 (m, 2 H).

Preparación del Ejemplo 48: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida.

20

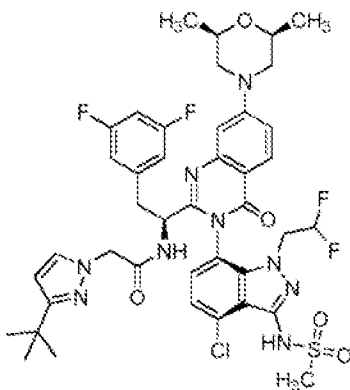


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,41 min.; ion observado = 870,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,06 (d, J=9,24 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,18 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 6,53 - 6,60 (m, 2 H), 5,86 - 6,12 (m, 2 H), 4,76 (dd, J=8,35, 5,66 Hz, 1 H), 4,57 - 4,63 (m, 1 H), 4,44 - 4,48 (m, 1 H), 4,37 - 4,42 (m, 1 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 3,88 - 3,96 (m, 3 H), 3,78 - 3,87 (m, 2 H), 3,38 (dd, J=13,71, 5,66 Hz, 1 H), 3,26 (s, 3 H),

30

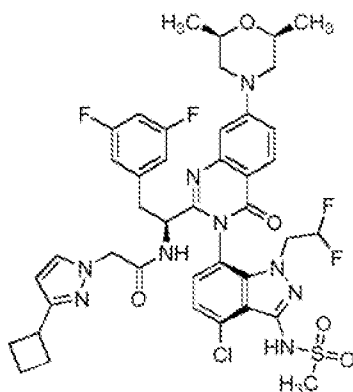
2,98 (dd, J=13,86, 8,20 Hz, 1 H), 2,62 (ddd, J=12,44, 10,51, 2,09 Hz, 2 H), 1,87 (tt, J=8,42, 4,99 Hz, 1 H), 1,29 (d, J=6,26 Hz, 6 H), 0,84 - 0,89 (m, 2 H), 0,67 (qd, J=4,82, 1,64 Hz, 2 H).

5 Preparación del Ejemplo 49: 2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida.



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, 2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,57 min.; ion observado = 886,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,05 (d, J=8,94 Hz, 1 H),
 15 7,40 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,15 (d, J=2,68 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 6,76 (tt, J=9,24, 2,24 Hz, 1 H), 6,52 - 6,60 (m, 2 H), 6,17 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 5,83 - 6,08 (m, 1 H), 4,77 (dd, J=8,20, 5,81 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,47 - 4,52 (m, 1 H), 4,42 - 4,47 (m, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,87 - 3,94 (m, 2 H), 3,77 - 3,86 (m, 3 H), 3,38 (dd, J=13,86, 6,11 Hz, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,97 (dd, J=13,86, 8,49 Hz, 1 H), 2,62 (ddd, J=12,52, 10,43, 3,87 Hz, 2 H), 1,10 - 1,41 (m, 15 H).

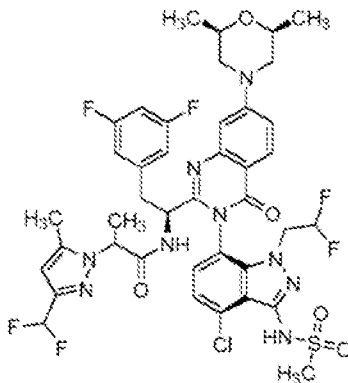
20 Preparación del Ejemplo 50: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)acetamida.



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,52 min.; ion observado = 884,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,08 (d, J=9,24 Hz, 1 H),
 30 7,42 (d, J=2,09 Hz, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,19 (d, J=2,68 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 6,74-6,81 (m, 1 H), 6,57 - 6,64 (m, 2 H), 6,18 (d, J=1,79 Hz, 1 H), 5,87 - 6,13 (m, 1 H), 4,78 (dd, J=8,35, 5,66 Hz, 1 H), 4,49 - 4,55 (m, 1 H), 4,42 - 4,47 (m, 1 H), 4,22 - 4,33 (m, 1 H), 3,91 - 3,98 (m, 2 H), 3,80 - 3,91 (m, 3 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 3,42 (dd, J=13,71, 5,96 Hz, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,01 (dd, J=13,86, 8,49 Hz, 1 H), 2,60 - 2,68 (m, 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H),
 35 1,96 - 2,09 (m, 2 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 1,32 (d, J=5,96 Hz, 6 H).

Preparación del Ejemplo 51: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)propanamida.

5

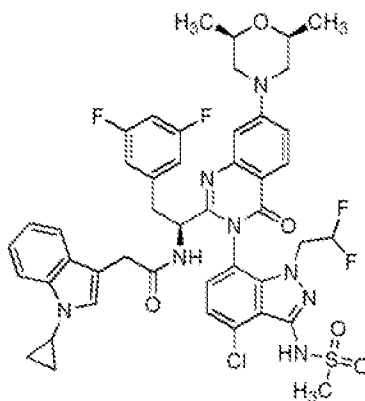


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)propanoico como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)propanamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,47 min.; ion observado = 908,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H), 6,53 - 6,65 (m, 2 H), 6,36 - 6,45 (m, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 5,89 - 6,15 (m, 1 H), 4,80 - 4,86 (m, 1 H), 4,63 - 4,68 (m, 1 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,92 (br d, J=12,22 Hz, 2 H), 3,80 - 3,88 (m, 2 H), 3,29-3,31 (m, 3 H), 2,88 - 2,98 (m, 1 H), 2,60 - 2,67 (m, 2 H), 2,13 - 2,21 (m, 3 H), 1,54 - 1,61 (m, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 6 H).

15

Preparación del Ejemplo 52: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetamida.

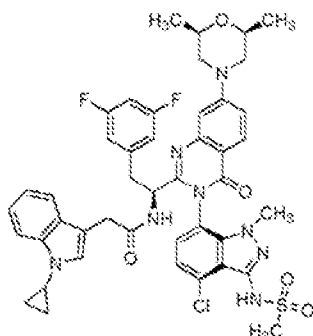
20



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acético como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título 5, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,55 min.; ion observado = 919,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,95 (d, J=8,94 Hz, 1 H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 7,23 (dt, J=7,82, 1,01 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=9,24, 2,38 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,05 Hz, 1 H), 7,01 (ddd, J=8,12, 7,08, 1,19 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,78 (ddd, J=7,97, 6,93, 0,89 Hz, 1 H), 6,61 (tt, J=9,20, 2,27 Hz, 1 H), 6,36 - 6,43 (m, 2 H), 5,63 - 5,86 (m, 1 H), 4,67 (dd, J=9,39, 4,92 Hz, 1 H), 3,84 - 3,95 (m, 2 H), 3,80 (br d, J=12,52 Hz, 2 H), 3,67 - 3,78 (m, 3 H), 3,23 - 3,25 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,87 (dd, J=14,16, 9,39 Hz, 1 H), 2,52 (ddd, J=12,37, 10,73, 3,73 Hz, 2 H), 1,90 - 1,96 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,26 Hz, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 2 H), 0,78 - 0,83 (m, 2 H).

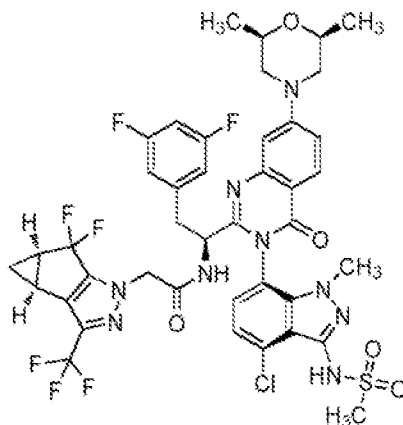
35

Preparación del Ejemplo 53: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetamida.



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acético como pareja de acoplamiento modificado de la siguiente manera: N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (25 mg) en lugar de N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,52 min.; ion observado = 869,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,08 (d, J=8,94 Hz, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 3 H), 7,19 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 6,86 (ddd, J=7,97, 6,93, 0,89 Hz, 1 H), 6,72 (tt, J=9,28, 2,3 5 Hz, 1 H), 6,54 - 6,61 (m, 2 H), 4,93 (br dd, J=9,24, 5,07 Hz, 1 H), 3,90 - 3,95 (m, 2 H), 3,85 (dtt, J=8,48, 6,27, 6,27, 4,25, 4,25 Hz, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,39 - 3,43 (m, 1 H), 3,29 (d, J=3,28 Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,03 (dd, J=14,01, 9,24 Hz, 1 H), 2,63 (ddd, J=12,44, 10,51, 2,09 Hz, 2 H), 1,32 (d, J=5,96 Hz, 6 H), 1,03 - 1,08 (m, 2 H), 0,90 - 0,94 (m, 2 H).

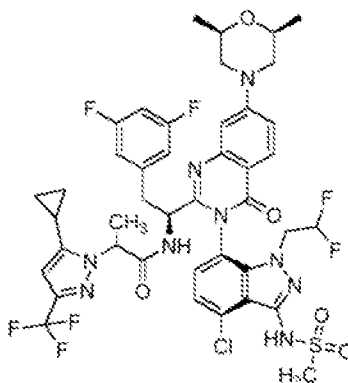
20 Preparación del Ejemplo 54: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento modificado de la siguiente manera: Se usó N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (25 mg) en lugar de N-((6P)-7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida; se usó 65 mg de material de inicio de sulfonamida y 1 mL de amoniaco 2M en metanol. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método G: tiempo de retención = 3,29 min.; ion observado = 936,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,97 (d, J=8,94 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=2,68 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=7,75 Hz, 1 H), 6,67 (tt, J=9,13, 2,35 Hz, 1 H), 6,45 - 6,51 (m, 2 H), 4,66 (dd, J=8,94, 5,36 Hz, 1 H),

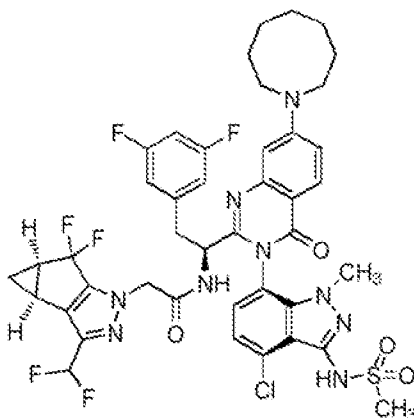
4,43 - 4,52 (m, 2 H), 3,77 - 3,83 (m, 2 H), 3,68 - 3,76 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,33 (dd, J=13,86, 5,51 Hz, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 2,94 (dd, J=13,71, 8,94 Hz, 1 H), 2,51 (ddd, J=12,59, 10,36, 2,68 Hz, 2 H), 2,31 - 2,42 (m, 2 H), 1,26 - 1,32 (m, 1 H), 1,19 (d, J=6,26 Hz, 6 H), 0,93 - 0,98 (m, 1 H).

- 5 Preparación del Ejemplo 55: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida.



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D usando ácido 2-(4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético como pareja de acoplamiento modificado de la siguiente manera: Se usaron 25 mg de material de inicio de sulfonamida y se usaron 0,5 mL de amoníaco 2M en metanol. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(4-cloro-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,57 min.; ion observado = 952,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,06 - 8,10 (m, 1 H), 7,29 - 7,40 (m, 3 H), 7,01 - 7,07 (m, 1 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H), 6,49 - 6,55 (m, 1 H), 6,35 - 6,41 (m, 1 H), 6,27 - 6,29 (m, 1 H), 5,88 - 6,15 (m, 1 H), 5,12 - 5,21 (m, 1 H), 4,61 - 4,67 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 3,82 - 4,01 (m, 5 H), 3,22 - 3,26 (m, 3 H), 3,01 (q, J=7,45 Hz, 1 H), 2,92 (br dd, J=14,31, 9,54 Hz, 1 H), 2,60 - 2,67 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 4 H), 1,30 - 1,33 (m, 6 H), 0,99 - 1,05 (m, 1 H), 0,83 (dtd, J=8,79, 4,40, 4,40, 1,79 Hz, 1 H), 0,59 - 0,68 (m, 2 H), 0,51 - 0,57 (m, 1 H).

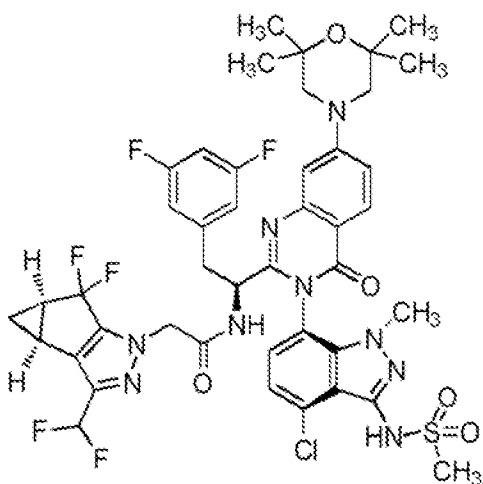
- 25 Preparación del Ejemplo 56: N-((S)-1-(7-(azocan-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



- 30 A un vial de microondas de 5 mL equipado con una barra de agitación se le adicionó N-((S)-1-(7-(azocan-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (25 mg, 0,028 mmol), RuPhos Pd G3 (2,365 mg, 2,83 μmol), fenol (5,86 mg, 0,062 mmol) y terc-butóxido de potasio (6,66 mg, 0,059 mmol), en ese orden. El vial se selló y luego se colocó bajo atm de Ar (evacuación al vacío seguida de recarga con argón, repetida 3 veces). Al vial se adicionó una solución de azocano (16,01 mg, 0,141 mmol) en 1,2-Dimetoxietano (DME) (1,0 mL). El vial se colocó de nuevo bajo atm de Ar (vacío/llenado x 3, el solvente hirviendo brevemente mientras estaba bajo

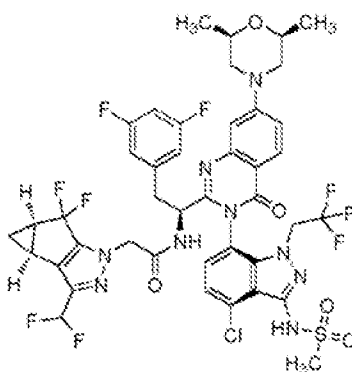
vacío). El vial se colocó en un bloque de calentamiento a 100 °C con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se transfirió a un vial de 1 dram usando MeOH. La solución se concentró bajo una corriente de gas nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF (2 mL); se filtró; y el filtrado se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-(7-(azocan-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,54 min.; ion observado = 916,7 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,25 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,57-6,82 (m, 4H), 4,80 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 1H), 4,51-4,61 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (dd, J=13,7, 5,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (dd, J=14,0, 8,9 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J=11,3, 7,5, 4,2 Hz, 2H), 1,87-1,94 (m, 4H), 1,66-1,72 (m, 4H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,35-1,41 (m, 1H), 1,00-1,05 (m, 1H).

Preparación del Ejemplo 57: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



A un vial de microondas de 5 mL equipado con una barra de agitación se le adicionó N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (50 mg, 0,057 mmol), RuPhos Pd G3 (4,73 mg, 5,66 μmol), fenol (11,71 mg, 0,124 mmol) y terc-butóxido de potasio (13,33 mg, 0,119 mmol), en ese orden. El vial se selló y luego se colocó bajo atm de Ar (evacuación y recarga con argón, repetido tres veces). Al vial se adicionó una solución de 2,2,6,6-tetrametilmorfolina (34 mg, 0,237 mmol) en dioxano (1,0 mL). El vial se colocó de nuevo bajo atm de Ar (vacío/llenado x 3, el solvente hirviendo brevemente mientras estaba bajo vacío). El vial se colocó en un bloque de calentamiento a 100 °C con agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo una corriente de gas nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF (2 mL); se filtró a través de un filtro de jeringa; y el filtrado se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método C: tiempo de retención = 1,48 min.; ion observado = 947 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,10 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,28 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,06 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 6,57-6,70 (m, 1H), 6,35 (br d, J=6,3 Hz, 2H), 5,46-5,51 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 3,72 (br d, J=12,5 Hz, 2H), 3,04 (dd, J=13,1, 6,0 Hz, 1H), 2,74 (br dd, J=13,3, 7,9 Hz, 1H), 2,63 (dd, J=12,2, 10,7 Hz, 2H), 1,38 (br s, 6H), 1,31 (d, J=6,3 Hz, 6H), 1,15-1,20 (m, 1H).

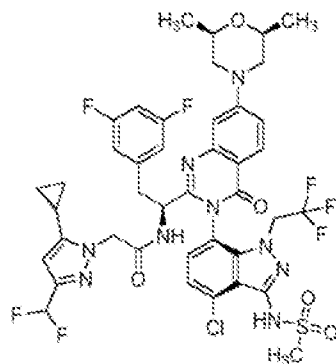
Preparación del Ejemplo 58: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



5 A una solución agitada de N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (0,06 g, 0,081 mmol) en Tetrahidrofurano (THF) (1,6 mL) se adicionó ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (0,022 g, 0,085 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,037 g, 0,097 mmol) y DIPEA (0,035 mL, 0,203 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DMF y luego se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método H: tiempo de retención = 1,45 min.; ion observado = 986,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,04 - 8,11 (m, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H) 6,45 - 6,83 (m, 4 H) 4,59 - 4,77 (m, 5 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 3,80 - 3,97 (m, 4 H) 3,21 - 3,26 (m, 3 H) 2,94 - 3,03 (m, 1 H) 2,60 - 2,68 (m, 2 H) 2,43 - 2,50 (m, 2 H) 1,35 - 1,43 (m, 1 H) 1,28 - 1,33 (m, 6 H) 1,00 - 1,06 (m, 1 H).

Preparación del Ejemplo 59: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida.

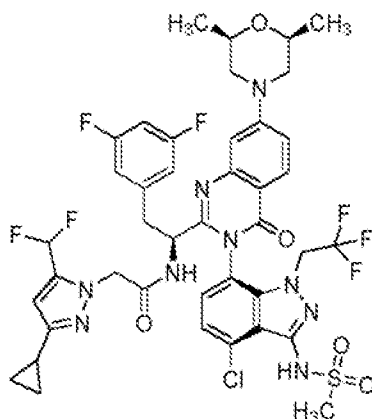
20



25 A una solución agitada de N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (0,03 g, 0,041 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (0,81 mL) se adicionó ácido 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (9,20 mg, 0,043 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3,3-tetrametilisouronio(V) (0,018 g, 0,049 mmol) y DIPEA (0,018 mL, 0,101 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DMF y luego se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método H: tiempo de retención = 1,47 min.; ion observado = 938,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,04 - 8,11 (m, 1 H) 7,11 - 7,41 (m, 4 H) 6,46 - 6,83 (m, 4 H) 6,07 - 6,13 (m, 1 H) 4,68 - 4,77 (m, 4 H) 4,16 - 4,29 (m, 1 H) 3,81 - 3,96 (m, 4 H) 3,34 - 3,38 (m, 1 H) 3,21 - 3,24 (m, 3 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 2,61 - 2,67 (m, 2 H) 1,52 - 1,59 (m, 1 H) 1,29 - 1,36 (m, 6 H) 0,84 - 0,94 (m, 2 H) 0,54 - 0,65 (m, 2 H).

35

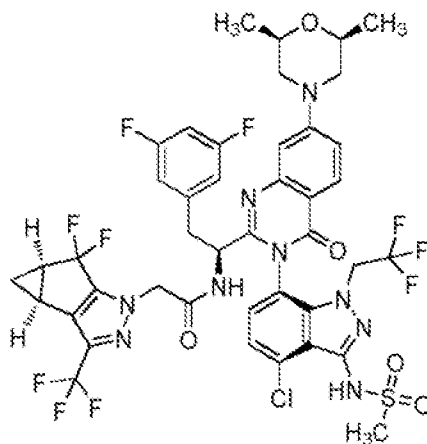
Preparación del Ejemplo 60: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida.



5 A una solución agitada de N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (0,03 g, 0,041 mmol) en tetrahidrofurano (0,81 mL) se adicionó ácido 2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (9,20 mg, 0,043 mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (0,018 g, 0,049 mmol) y DIPEA (0,018 mL, 0,101 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DMF y luego se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS
 10 Método H: tiempo de retención = 1,48 min.; ion observado = 938,5 (M+H).). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 6,45 - 6,89 (m, 4 H) 6,26 - 6,30 (m, 1 H) 4,64 - 4,80 (m, 4 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 3,90 - 3,97 (m, 2 H) 3,81 - 3,89 (m, 2 H) 3,34 - 3,38 (m, 1 H) 3,22 - 3,27 (m, 3 H) 2,91 - 3,00 (m, 1 H) 2,61 - 2,68 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,28 - 1,35 (m, 6 H) 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 0,70 - 0,77 (m, 2 H).

Preparación del Ejemplo 61: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

20

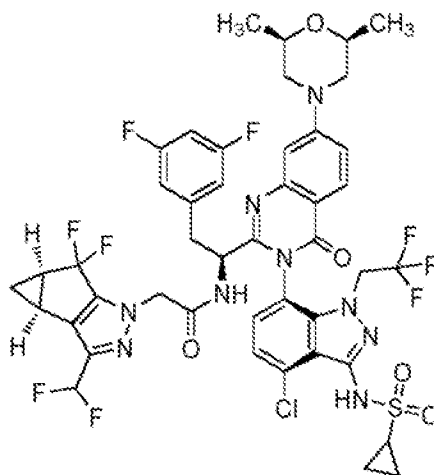


25 A una solución agitada de N-(7-(2-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (0,039 g, 0,053 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 mL) se adicionó ácido 22-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (0,015 g, 0,053 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,024 g, 0,064 mmol) y DIPEA (0,023 mL, 0,133 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La solución se diluyó con DMF (1 mL) y luego se sometió a purificación por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método H: tiempo de retención = 1,53 min.; ion observado = 1004,4 (M+H). %). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,95 - 8,13 (m, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H) 6,40 - 6,52 (m, 2

30

H) 4,55 - 4,79 (m, 5 H) 4,09 - 4,25 (m, 1H) 3,77 - 3,95 (m, 4 H) 3,19 - 3,24 (m, 3 H) 2,91 - 3,01 (m, 1 H) 2,59 - 2,65 (m, 2 H) 2,41 - 2,52 (m, 2 H) 1,37 - 1,44 (m, 1 H) 1,28 - 1,32 (m, 6 H) 1,02 - 1,12 (m, 1H).

5 Preparación del Ejemplo 62: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

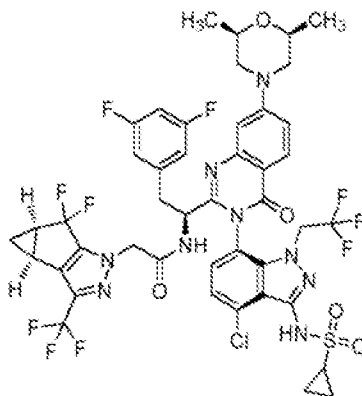


10 A una solución agitada de N-(7-(2-((R)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-Il)ciclopropanosulfonamida (0,05 g, 0,065 mmol) en Tetrahidrofurano (1 mL)/N,N-Dimetilformamida (0,250 mL) se adicionaron ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (0,017 g, 0,065 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (0,030 g, 0,078 mmol) y DIPEA (0,028 mL, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DMF y luego se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método I: tiempo de retención = 1,55 min.; ion observado = 1012,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,92 - 7,97 (m, 1 H) 7,03 - 7,31 (m, 4 H) 6,32 - 6,72 (m, 4 H) 4,50 - 4,68 (m, 4 H) 4,00 - 4,15 (m, 1 H) 3,68 - 3,86 (m, 4 H) 2,71 - 2,89 (m, 2 H) 2,48 - 2,58 (m, 2 H) 2,28 - 2,39 (m, 2 H) 1,25 - 1,30 (m, 1 H) 1,17 - 1,21 (m, 7 H) 0,96 - 1,01 (m, 2 H) 0,83 - 0,93 (m, 3 H).

15

20

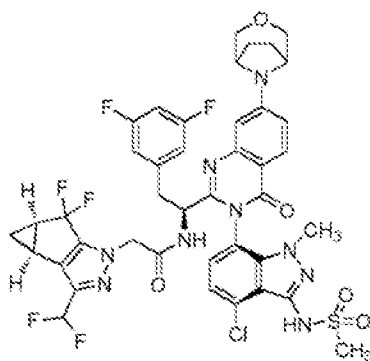
25 Preparación del Ejemplo 63: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



30 A una solución agitada de N-(7-(2-((R)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (0,05 g, 0,065 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL)/N,N-Dimetilformamida (0,250 mL) se adicionó ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (0,018 g, 0,065 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-

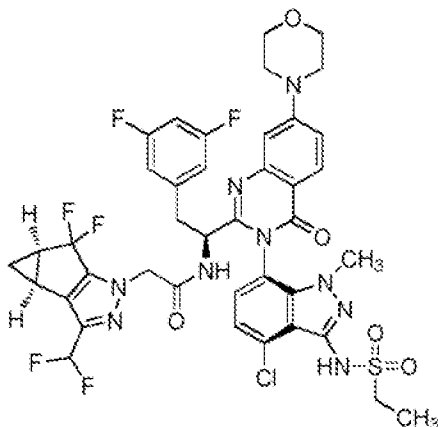
[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (0,030 g, 0,078 mmol) y DIPEA (0,028 mL, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DMF y luego se sometió a purificación por HPLC para obtener el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método I: tiempo de retención = 1,59 min.; ion observado = 1030,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 7,02 - 7,33 (m, 4 H) 6,63 - 6,73 (m, 1 H) 6,29 - 6,41 (m, 2 H) 4,49 - 4,74 (m, 4 H) 3,99 - 4,14 (m, 1 H) 3,66 - 3,86 (m, 4 H) 2,72 - 2,92 (m, 2 H) 2,31 - 2,58 (m, 4 H) 1,27 - 1,34 (m, 1 H) 1,17 - 1,22 (m, 6 H) 0,82 - 1,01 (m, 5 H).

Preparación del Ejemplo 64: N-((S)-1-(7-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General A usando 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano como la pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-(7-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método G: tiempo de retención = 3,065 min.; ion observado = 916,05 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,1-8,1 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,2-7,2 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,69 (br s, 1H), 6,68 (br t, 1H, J=50,5 Hz), 6,6-6,6 (m, 1H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,4-4,5 (m, 2H), 3,88 (br dd, 2H, J=6,7, 10,3 Hz), 3,6-3,7 (m, 5H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 4H), 1,2-1,4 (m, 2H), 0,9-1,1 (m, 1H), 0,10 (brt, 1H, J=1,3 Hz).

Preparación del Ejemplo 65: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(etilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

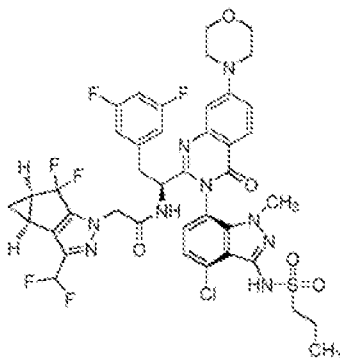


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E usando cloruro de etanosulfonilo como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(etilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando

LCMS Método F: tiempo de retención = 1,36 min.; ion observado = 904,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=2,5, 9,1 Hz), 7,24 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J=2,7 Hz), 7,07 (d, 1H, J=7,7 Hz), 4,79 (dd, 1H, J=5,2, 9,1 Hz), 4,53 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,9-3,9 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,3-3,5 (m, 8H), 3,07 (dd, 1H, J=8,8, 13,9 Hz), 2,91 (d, 1H, J=7,2 Hz), 2,44 (dt, 2H, J=3,9, 7,5 Hz), 1,4-1,4 (m, 4H), 1,25 (t, 2H, J=7,3 Hz), 1,03 (brd, 1H, J=3,3 Hz).

5

Preparación del Ejemplo 66: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(propilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General E usando cloruro de propano-1-sulfonilo como pareja de acoplamiento. El experimento obtuvo el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(propilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-morfolino-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando LCMS Método F: tiempo de retención = 1,4 min.; ion observado = 918,4 (M+H). RMN ¹H (METANOL-d₄, 500 MHz) δ 8,11 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=2,5, 9,1 Hz), 7,26 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,20 (d, 1H, J=2,7 Hz), 7,10 (d, 1H, J=7,7 Hz), 6,79 (s, 1H), 6,70 (br t, 1H, J=54,7 Hz), 6,6-6,6 (m, 2H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,51 (d, 2H, J=3,9 Hz), 3,9-3,9 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 6H), 3,4-3,4 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 2,45 (td, 2H, J=3,7, 7,2 Hz), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,38 (br d, 1H, J=7,5 Hz), 1,0-1,1 (m, 4H).

15

20

Nombres Químicos de la IUPAC:

A continuación se listan los nombres químicos de la IUPAC para cada ejemplo. En este momento, estos nombres no son reconocidos por herramientas de software comunes tal como ChemDraw o JChem. Por lo tanto, los nombres químicos usados a lo largo de la sección de Ejemplos anterior se generaron con ChemDraw con nomenclatura P/M insertada manualmente. Los nombres químicos se pueden convertir en estructuras químicas usando ChemDraw después de que se remueva la nomenclatura P/M, por ejemplo, "(3P)-".

25

Ejemplos	Nombre IUPAC
Ejemplo 1	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 2	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(azepan-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 3	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 5	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 6	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida

Ejemplo 7	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 8	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 9	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 10	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 12	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 13	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(1,1-dioxo-1 λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 14	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 15	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 16	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 17	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 18	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(azetidín-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 19	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(pirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 20	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(bencilamino)-(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 21	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-{2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 22	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-{metil[(1S)-1-feniletíl]amino}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 23	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-{metil[(1R)-1-feniletíl]amino}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 24	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 25	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-{2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida

Ejemplo 26	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3-metansulfonilazetidín-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 27	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 28	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 29	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 30	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metansulfonilpiperidin-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 31	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 32	2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]-N-[2-(3,5-difluorofenil)-1-[(3P)-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-3-(3-metansulfonamido-1,4-dimetil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil]acetamida
Ejemplo 33	2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]-N-[(1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-[(3P)-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-3-(3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil]acetamida
Ejemplo 34	ácido N-[(1S)-1-[(3P)-7-(7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)-(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida; trifluoroacético
Ejemplo 35	ácido N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida; trifluoroacético
Ejemplo 36	2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-(morfolín-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]acetamida
Ejemplo 37	2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]acetamida
Ejemplo 38	2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]acetamida
Ejemplo 39	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-4-oxo-7-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 40	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-(morfolín-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 41	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2,2-difluoroetil)amino]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 42	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 43	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]acetamida
Ejemplo 44	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[3-ciclopropil-1H-indazol-1-il]acetamida

Ejemplo 45	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-5,5-difluoro-9-(trifluorometil)-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 46	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 47	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 48	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamida
Ejemplo 49	2-(3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]acetamida
Ejemplo 50	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-(3-ciclobutil-1H-pirazol-1-il)acetamida
Ejemplo 51	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]propanamida
Ejemplo 52	N-[(1S)-1-{3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetamida
Ejemplo 53	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)acetamida
Ejemplo 54	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2RS,6SR)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-5,5-difluoro-9-(trifluorometil)-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 55	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metansulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]propanamida
Ejemplo 56	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(azocan-1-il)-(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 57	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 58	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-metansulfonamido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 59	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-metansulfonamido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 60	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-metansulfonamido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[3-ciclopropil-5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetamida
Ejemplo 61	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-metansulfonamido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-5,5-difluoro-9-(trifluorometil)-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 62	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 63	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropansulfonamido-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-5,5-difluoro-9-(trifluorometil)-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida

Ejemplo 64	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-{3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 65	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-etansulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 66	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-metil-3-(propan-1-sulfonamido)-1H-indazol-7-il]-7-(morfolin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)etil]-2-[(2S,4R)-9-(difluorometil)-5,5-difluoro-7,8-diazatriciclo[4.3.0.0 ^{2,4}]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida

Métodos Biológicos:

- 5 Ensayo de cultivo celular de VIH: las células MT-2, las células 293T y el clon de ADN proviral del virus NL4-3 se obtuvieron del Programa de Reactivos de Investigación y Referencia del SIDA de los NIH. Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino (FBS) inactivado por calor al 10%, 100 mg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomycin. Las células 293T se propagaron en medio DMEM complementado con FBS inactivado por calor al 10%, 100 mg/mL de penicilina G y 100 mg/mL de estreptomycin. Se usó un clon proviral NL4-3 recombinante, en el cual se reemplazó una sección del gen nef con el gen de luciferasa de Renilla, para hacer el virus de referencia usado en estos estudios. El virus recombinante se preparó a través de la transfección del clon proviral NL4-3 recombinante en células 293T usando el reactivo de transfección Transit-293 de Mirus Bio LLC (Madison, WI). El sobrenadante se cosechó después de 2-3 días y la cantidad de virus presente se tituló en células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como marcador midiendo la actividad de la enzima luciferasa. La luciferasa se cuantificó usando el sustrato de células vivas EnduRen de Promega (Madison, WI). Las actividades antivirales 5 de los compuestos hacia el virus recombinante se cuantificaron midiendo la actividad de luciferasa en células MT-2 infectadas durante 4-5 días con el virus recombinante en presencia de diluciones en serie del compuesto.

- 20 La concentración efectiva del 50% (EC₅₀) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto medio donde $(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/conc. \text{ de fármaco})^m]$ (Johnson VA, 10 Byington RT. Ensayo de Infektividad. En Techniques in HIV Research, ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). La concentración inhibitoria del 50% (EC₅₀) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto medio donde el porcentaje de inhibición = $1/[1 + (EC_{50}/concentración \text{ de fármaco})^m]$, donde m es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de concentración-respuesta.

- 25 La citotoxicidad del compuesto y los valores de CC₅₀ correspondientes se determinaron usando el mismo protocolo que se divulga en el ensayo antiviral, excepto que se usaron células no infectadas. La citotoxicidad se evaluó el día 4 en células mt2 no infectadas mediante el uso de un ensayo colorimétrico basado en XTT (sal interna de 2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolio-5-carboxianilida) (Sigma-Aldrich, St Louis, Mo).

Ejemplos	EC ₅₀ nM	CC ₅₀ μM
Ejemplo 1	0,796	>0,5
Ejemplo 2	0,243	>0,5
Ejemplo 3	0,175	>0,5
Ejemplo 4	0,063	>0,5
Ejemplo 5	0,050	>0,5
Ejemplo 6	0,145	>0,5
Ejemplo 7	0,085	>0,5
Ejemplo 8	0,093	>0,5
Ejemplo 9	0,086	>0,5
Ejemplo 10	0,072	>0,5

ES 2 971 987 T3

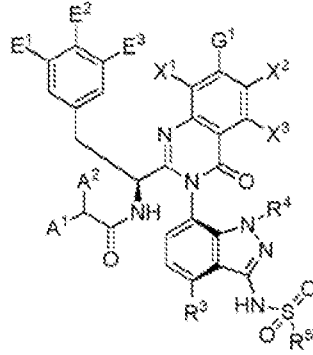
Ejemplo 11	0,117	>10
Ejemplo 12	0,035	>1
Ejemplo 13	0,468	>10
Ejemplo 14	0,242	>1
Ejemplo 15	0,035	>10
Ejemplo 16	0,080	>1
Ejemplo 17	0,069	>1
Ejemplo 18	0,066	>1
Ejemplo 19	0,222	>1
Ejemplo 20	0,380	>1
Ejemplo 21	0,064	>0,5
Ejemplo 24	0,118	>0,5
Ejemplo 25	0,095	>0,5
Ejemplo 26	0,295	>0,5
Ejemplo 27	0,051	>0,5
Ejemplo 28	0,120	>0,5
Ejemplo 29	0,052	>0,5
Ejemplo 30	0,381	>0,5
Ejemplo 31	0,127	>0,5
Ejemplo 32	0,065	>0,5
Ejemplo 34	2,814	>1
Ejemplo 35	0,272	>10
Ejemplo 36	2,305	>1
Ejemplo 37	2,344	>1
Ejemplo 38	1,218	>1
Ejemplo 39	3,716	>1
Ejemplo 40	0,361	>1
Ejemplo 41	0,174	>1
Ejemplo 42	0,11	>1
Ejemplo 43	1,2	>0,5

ES 2 971 987 T3

Ejemplo 44	0,59	>0,5
Ejemplo 45	0,1	>0,5
Ejemplo 46	0,58	>0,5
Ejemplo 47	0,96	>0,5
Ejemplo 48	0,44	>0,5
Ejemplo 49	2,7	>0,5
Ejemplo 50	0,91	>0,5
Ejemplo 51	1,9	>0,5
Ejemplo 52	1,1	>0,5
Ejemplo 53	0,81	>0,5
Ejemplo 54	0,073	>0,5
Ejemplo 55	4,3	>0,5
Ejemplo 57	0,077	>0,5
Ejemplo 58	0,053	>0,5
Ejemplo 59	0,42	>0,5
Ejemplo 60	0,36	>0,5
Ejemplo 61	0,084	>0,5
Ejemplo 62	0,067	>0,5
Ejemplo 63	0,15	>0,5
Ejemplo 64	0,037	>0,5
Ejemplo 65	0,051	>0,5
Ejemplo 66	0,066	>0,5

REIVINDICACIONES

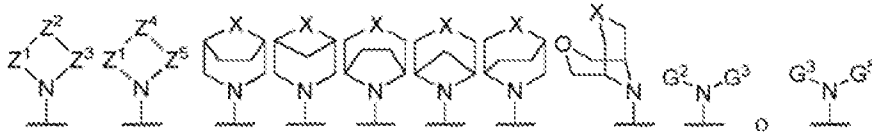
1. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

en donde:

G¹ se selecciona de:



Z¹ es -alquileo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido una vez con G⁴ y también opcionalmente sustituido una vez con -CH₃;

Z² es -O-, -S-, -S(O₂)-, -NH-, -N(G⁶)-, -N(C(O)G⁶)-, -N(SO₂G⁶)-, -CH(G⁴)-, -C(G⁶)(G⁴)-, -C(F)(F)-, -C(-alquileo de C₅-C₆-), -C(-O(alquileo de C₅-C₅)-), -C(-alquileo de C₁-C₃)-O-(alquileo de C₁-C₂)-, -C(-alquileo de C₁-C₃)-NH-(alquileo de C₁-C₂)-, o -C(-alquileo de C₁-C₃)-N(G⁶)-(alquileo de C₁-C₂)-;

Z³ es -alquileo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido una vez con G⁴ y también opcionalmente sustituido una vez con -CH₃;

Z⁴ es -C(H)=C(H)-, -N(H)S(O₂)-, o -N(G⁶)S(O₂)-;

Z⁵ es -alquileo de C₁-C₂ opcionalmente sustituido una vez con G⁴ y también opcionalmente sustituido una vez con -CH₃;

X es Z² o Z⁴;

G² es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃;

G³ es -CH(G⁶)G⁷, -C(CH₃)(G⁶)G⁷, alquilo de C₄-C₆ o alquilo de C₄-C₆ donde el alquilo de C₄-C₆ está sustituido con 1-3 flúores;

G⁴ es hidrógeno F, OH, CN, -PO(OG⁶)₂, -SO₃H, -S(O₂)N(G⁶)₂, -S(O₂)G⁶, -OG⁶, G⁶, -cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-2 flúores, CH₂OH, CH₂OG⁶, G⁷ u OG⁷;

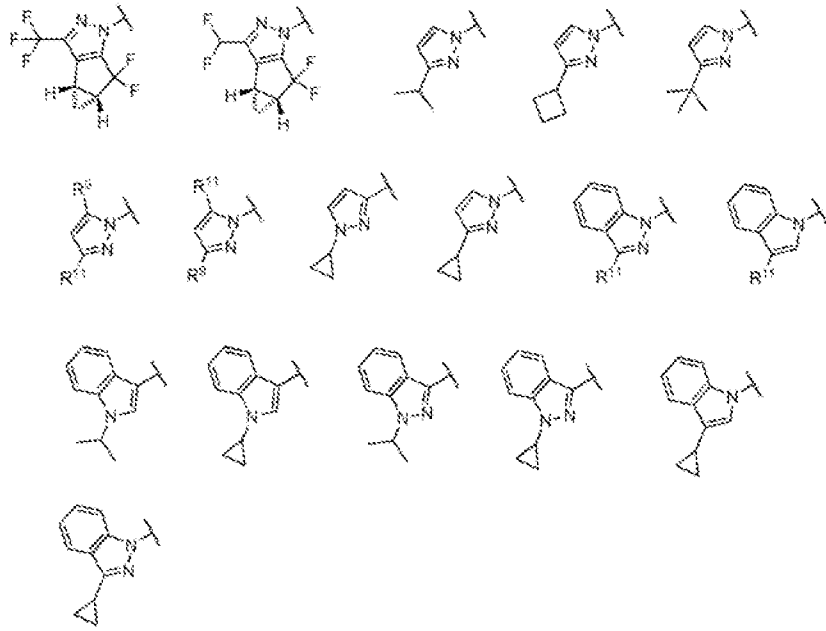
G⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃, o G³;

G⁶ es alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-2 flúores;

G⁷ es fenilo;

R³ es hidrógeno, Cl, F, CH₃ u OCH₃;

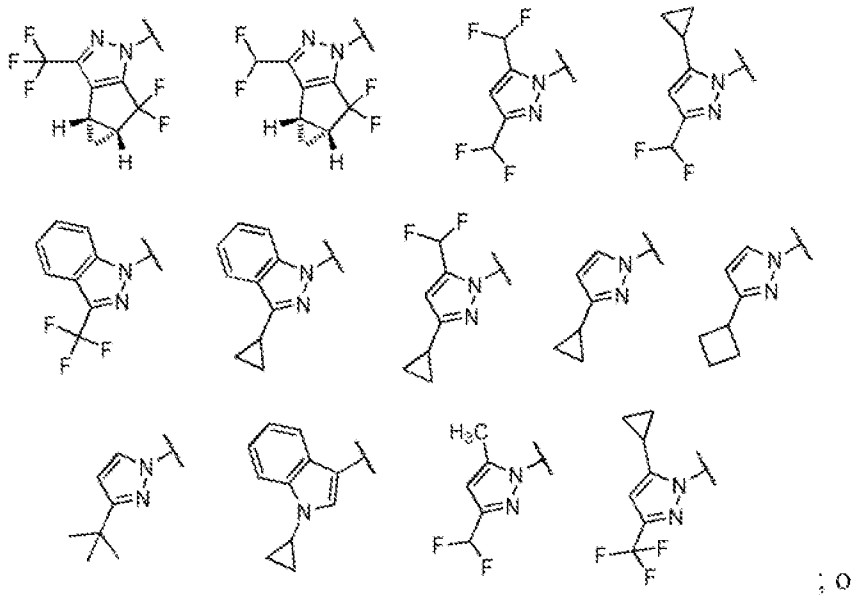
R⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 flúores;



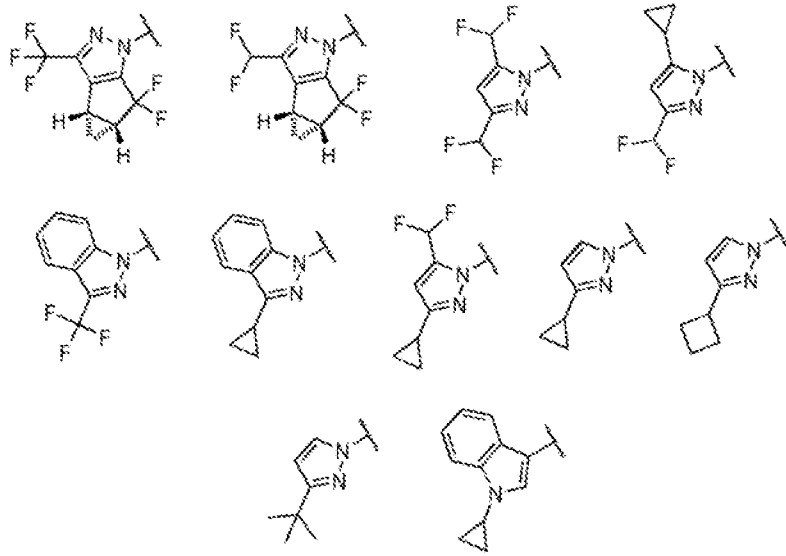
R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, isopropilo, ciclopropilo o -CF₂CH₃; R¹¹ es -CH₂F o -CF₃; o

5

en donde A² es H o -CH₃ y A¹ es uno de los siguientes:

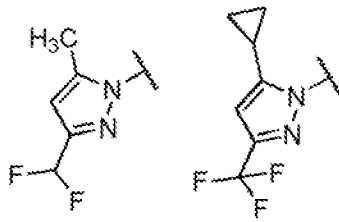


10 en donde A² es H y A¹ es uno de lo siguiente:



; 0

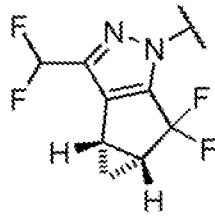
en donde A² es -CH₃ y A¹ es uno de lo siguiente:



; 0

5

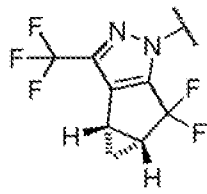
en donde A² es H y A¹ es



; 0

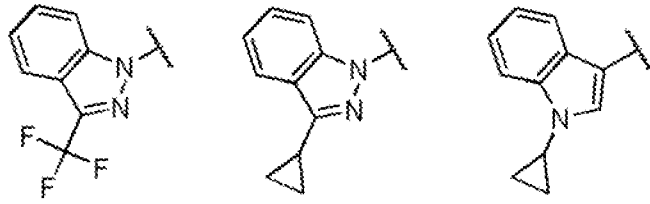
10

en donde A² es H y A¹ es

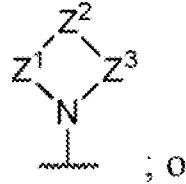


; 0

15 en donde A² es H y A¹ es uno de lo siguiente:

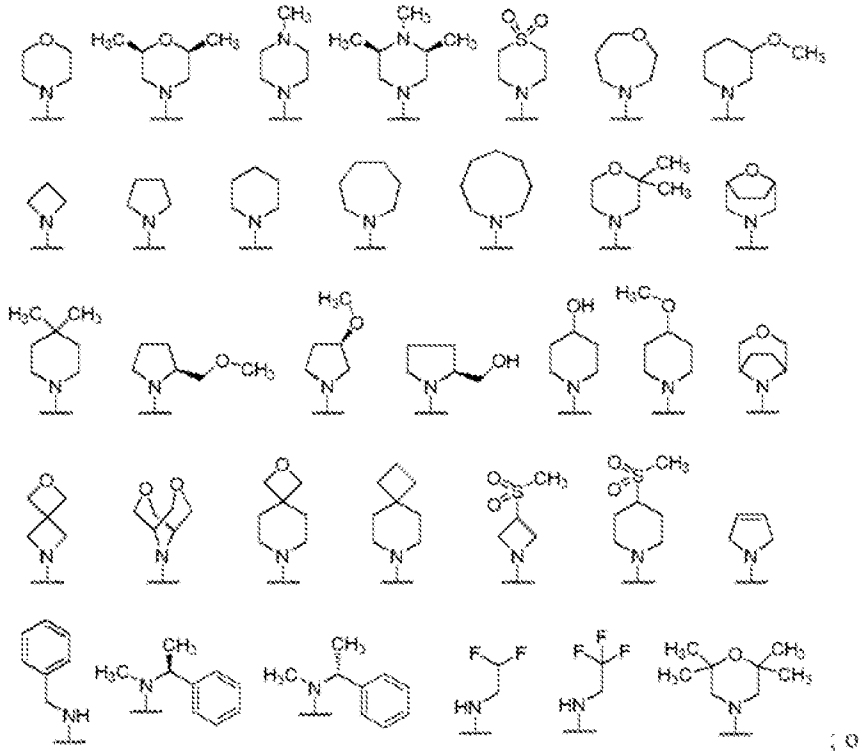


7. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde G¹ es



5

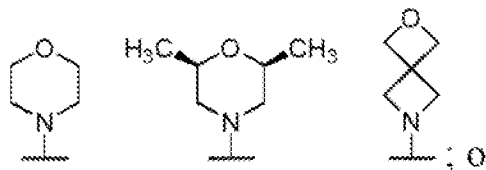
en donde G¹ es uno de lo siguiente:



10

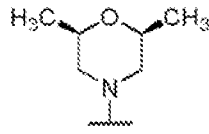
en donde la fórmula química de G¹ es H₍₉₋₁₆₎C₍₄₋₈₎NO; o

en donde G¹ es uno de lo siguiente:

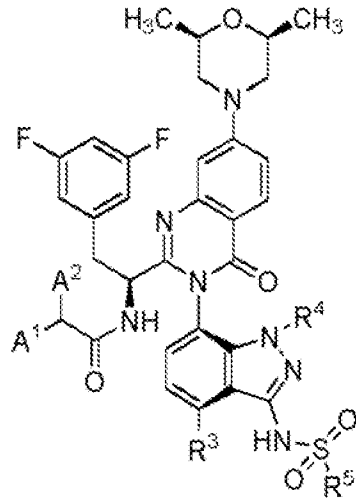


15

en donde G¹ es

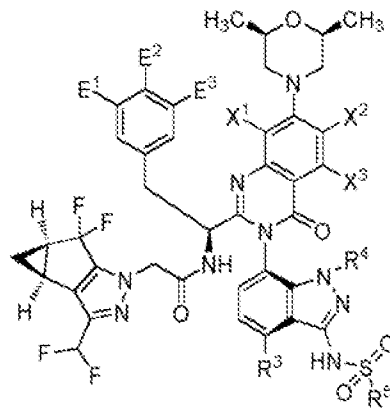


8. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se selecciona de



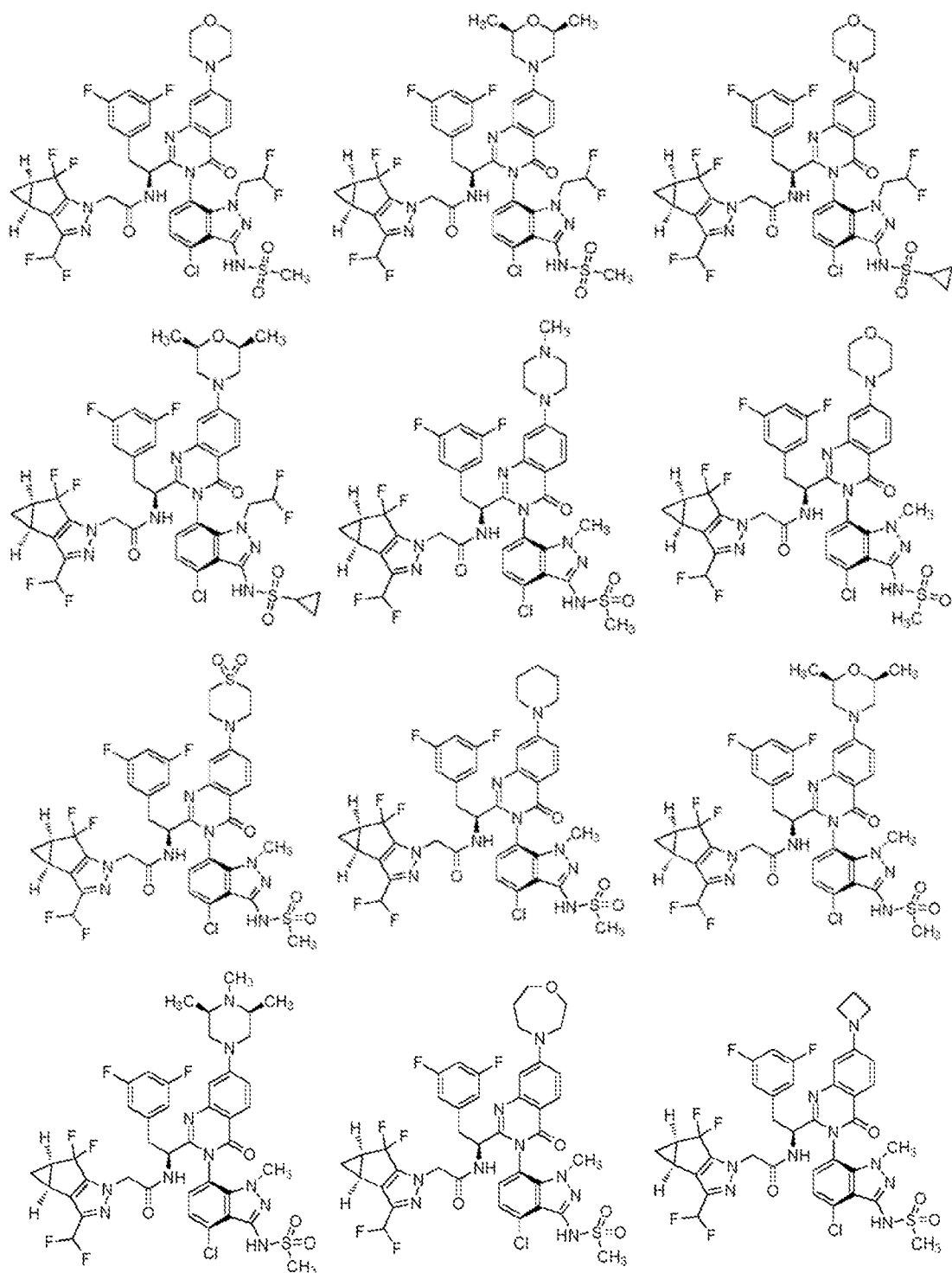
5

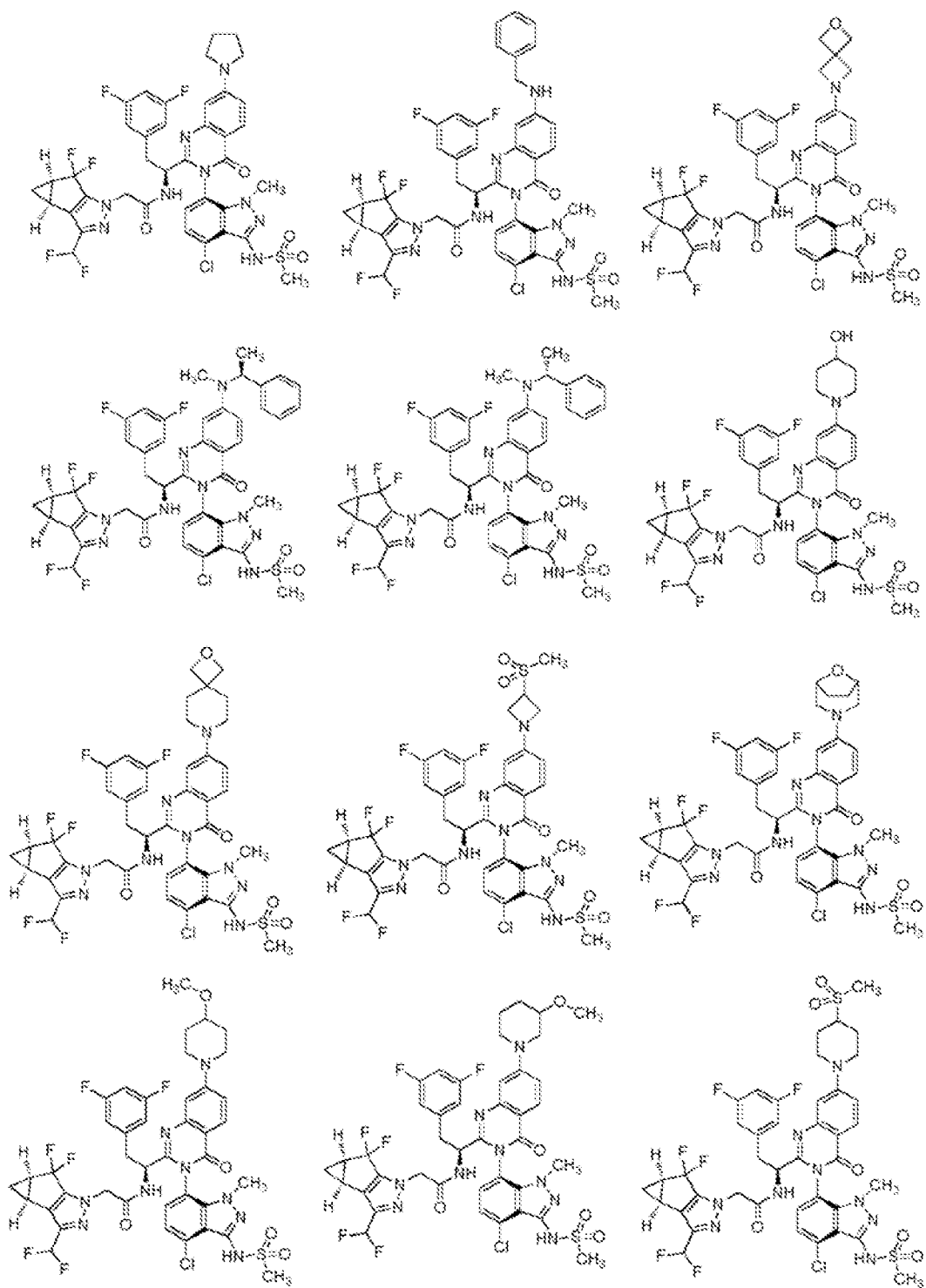
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o seleccionado de

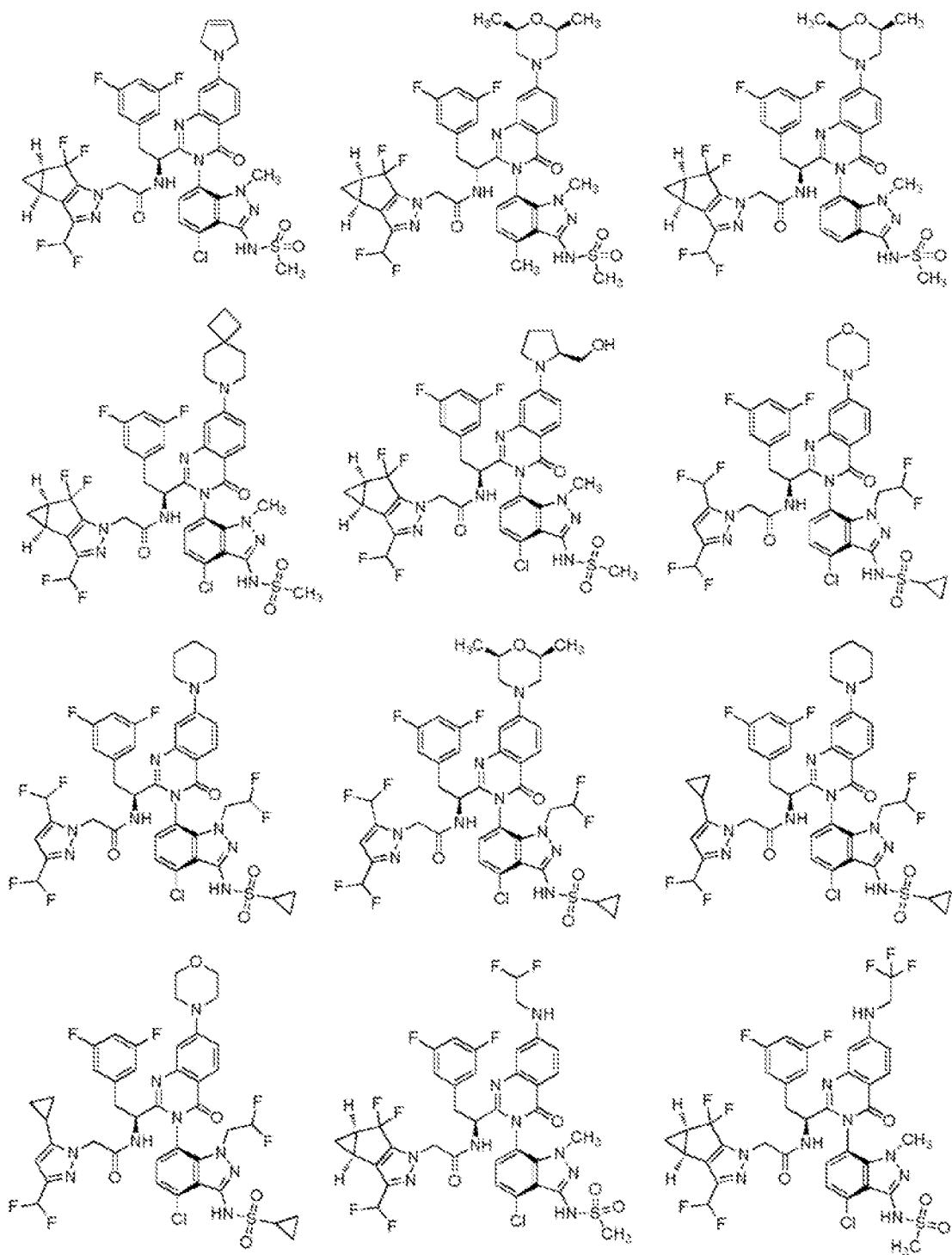


10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o seleccionado de

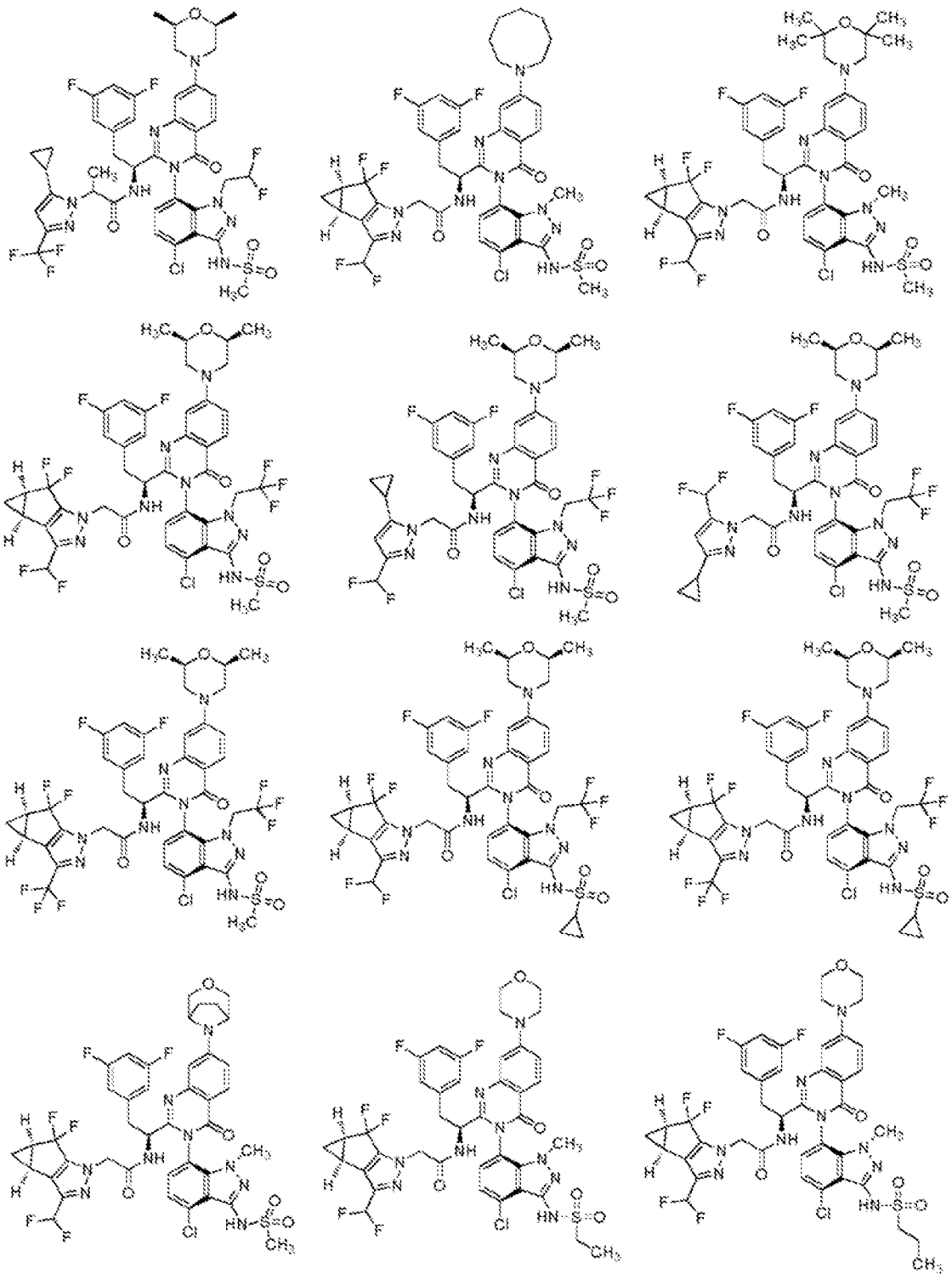






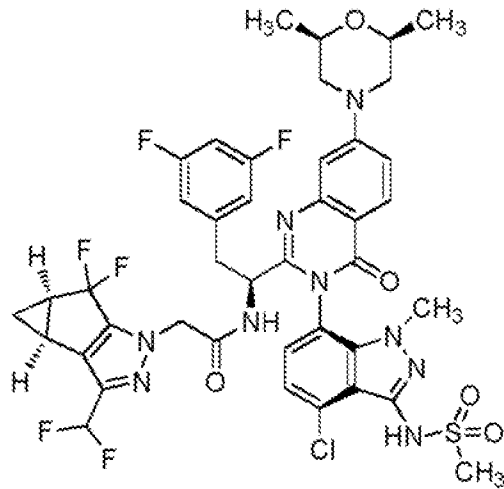
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o seleccionado del grupo que consiste en:

5



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; o seleccionado del grupo que consiste en:

5



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 para usarse en el tratamiento de la infección por VIH que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 a un paciente.
- 15 12. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la administración es oral; o
 en donde la administración es mediante inyección intramuscular o subcutánea.
- 20 13. La composición farmacéutica para su usarse de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el uso comprende además la administración de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH; o
 en donde el uso comprende además la administración de al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en Dolutegravir, lamivudina, Fostemsavir y Cabotegravir.
- 30 14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para usarse en terapia.
- 35 15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para usarse en el tratamiento de la infección por VIH.