

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 942 998**

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/IB2019/059004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2020 WO20084480**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2019 E 19794679 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023 EP 3870575**

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

30 Prioridad:

**25.10.2018 US 201862750395 P**

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

**08.06.2023**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**GILLIS, ERIC P;  
NAIDU, B. NARASIMHULU;  
PARCELLA, KYLE E. y  
PATEL, MANOJ**

74 Agente/Representante:

**ARIZTI ACHA, Monica**

ES 2 942 998 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 la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Más concretamente, la invención proporciona nuevos inhibidores de la cápside, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH. La invención también se refiere a métodos para fabricar los compuestos descritos a continuación en el presente documento.

**Antecedentes de la invención**

15 El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el resultado de la infección por el VIH. El VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. En 2015, se estimaba 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 medianos. En el mismo año, 1,1 millones de personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA.

20 La terapia actual para las personas infectadas por el VIH consiste en una combinación de agentes antirretrovíricos aprobados. Existen actualmente cerca de cuatro docenas de fármacos aprobados para la infección por el VIH, ya sea como agentes individuales, como combinaciones de dosis fijas o como pautas de comprimidos individuales; los dos últimos contienen de 2 a 4 agentes aprobados. Estos agentes pertenecen a varias clases distintas, que tienen como diana una enzima vírica o la función de una proteína vírica durante el ciclo de replicación del virus. Por tanto, los agentes se clasifican como inhibidores de la transcriptasa inversa nucleotídicos (los INTI, forma siglada de *nucleotide reverse transcriptase inhibitors*), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos (los NNRTI, del inglés *nucleotide reverse transcriptase inhibitors*), inhibidores de la proteasa (los IP), inhibidores de la transferencia de hebra por integrasa (los INSTI, del inglés *integrase strand transfer inhibitors*) o inhibidores de la entrada (uno, maraviroc, tiene como diana la proteína CCR5 del hospedador, mientras que el otro, enfuvirtida, es un péptido que se tiene como diana la región gp41 de la proteína vírica gp160). Además, se puede usar un potenciador farmacocinético (cobicistat o ritonavir) en combinación con agentes antirretrovíricos (los ARV, del inglés *antiretroviral agents*) que requieran un refuerzo.

35 A pesar del arsenal de combinaciones de agentes y fármacos, sigue existiendo una necesidad médica de nuevos agentes antirretrovíricos. La alta heterogeneidad vírica, la toxicidad asociada a los fármacos, los problemas de tolerabilidad y el mal cumplimiento terapéutico, pueden conducir al fracaso del tratamiento y pueden dar como resultado la selección de virus con mutaciones que confieren resistencia a uno o más agentes antirretrovíricos o incluso a múltiples fármacos de una clase completa (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.* HIV-1 drug resistance before initiation or reinitiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. 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 una seguridad mejorada con respecto a los agentes actuales. En este abanico de opciones, los nuevos mecanismos de acción (los MA) que se pueden usar como parte de la terapia antirretrovírica (ART) preferida aún pueden desempeñar un papel importante, ya que deberían ser eficaces contra los virus resistentes a los agentes actuales.

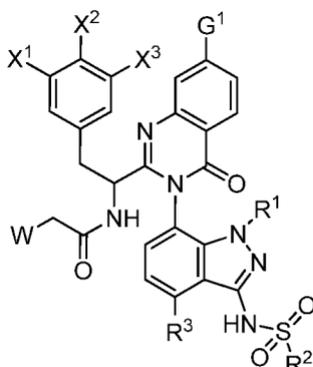
50 Algunos compuestos potencialmente terapéuticos se han descrito ahora en la materia y se exponen en Blair, Wade S. *et al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2009), 53(12), 5080-5087, Blair, Wade S. *et al.* PLoS Pathogens (2010), 6(12), e1001220, Thenin-Houssier, Suzie; Valente, Susana T. Current HIV Research, 2016, 14, 270-282 y las solicitudes de patente PCT con los números siguientes: 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 más compuestos que sean novedosos y útiles en el tratamiento del VIH. Además, estos compuestos deberían proporcionar ventajas para los usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de la inhibición, selectividad para la diana, solubilidad, perfiles de seguridad, biodisponibilidad o frecuencia de dosificación reducida. También se necesitan nuevas formulaciones y métodos de tratamiento que utilicen estos compuestos.

**Sumario de la invención**

Brevemente, en un aspecto, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo:

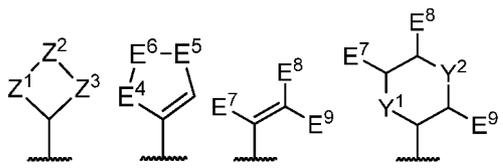


Fórmula I

5 en donde:

G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con -(alquilenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y opcionalmente sustituido una vez con G<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o G<sup>1</sup> es alquilo Ci-Cs sustituido con G<sup>2</sup> o G<sup>1</sup> es uno de los siguientes:

10



Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son independientemente alquilenilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
Z<sup>2</sup> es -O-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH- o -N(G<sup>4</sup>);

15 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente H, F o Cl, donde uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se puede seleccionar opcionalmente entre -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>;

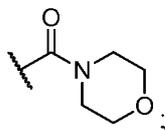
E<sup>4</sup> y E<sup>5</sup> son independientemente alquilenilo -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

E<sup>6</sup> es -C(H<sub>2</sub>)-, -O-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH- o -N(G<sup>4</sup>);

20 E<sup>7</sup>, E<sup>8</sup> y E<sup>9</sup> son independientemente H o -CH<sub>3</sub>;

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son independientemente -N(H)- u -O-;

G<sup>2</sup> es fenilo, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 flúores o G<sup>2</sup> es el siguiente:



25

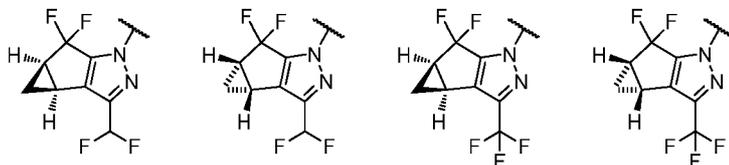
G<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 flúores;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores;

30 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, Cl, F, CH<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>;

W se selecciona entre:



35

En otro aspecto, la presente invención divulga una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 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 fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente.

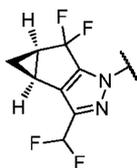
10 En otro aspecto, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo para su uso para tratar infección por VIH.

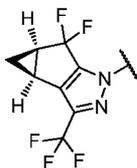
15 En otro aspecto, la presente invención divulga el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH.

### Descripción detallada de la invención

20 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde W es el siguiente:



25 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde W es el siguiente:



30 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> o ciclopropilo; y R<sup>3</sup> es H, Cl o CH<sub>3</sub>.

En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>; y R<sup>3</sup> es Cl.

35 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, y X<sup>3</sup> son independientemente H o F.

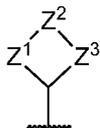
40 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde X<sup>1</sup> es F, X<sup>2</sup> es H y X<sup>3</sup> es F.

En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores.

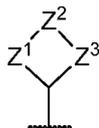
45 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con -(alquilenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y opcionalmente sustituido una vez con G<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con 1-3 flúores.

50 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>i</sub>-C<sub>s</sub> sustituido con G<sup>2</sup>.

En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es:

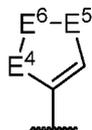


5 En una realización, la presente invención divulga compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde G<sup>1</sup> es el siguiente:

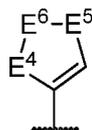


10 en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub> y Z<sup>2</sup> es -O-

En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es:

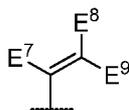


15 En una realización, la presente invención divulga compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde G<sup>1</sup> es el siguiente:

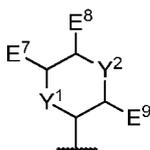


20 en donde E<sup>4</sup> es -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub>, E<sup>5</sup> es -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub> y E<sup>6</sup> es -O-

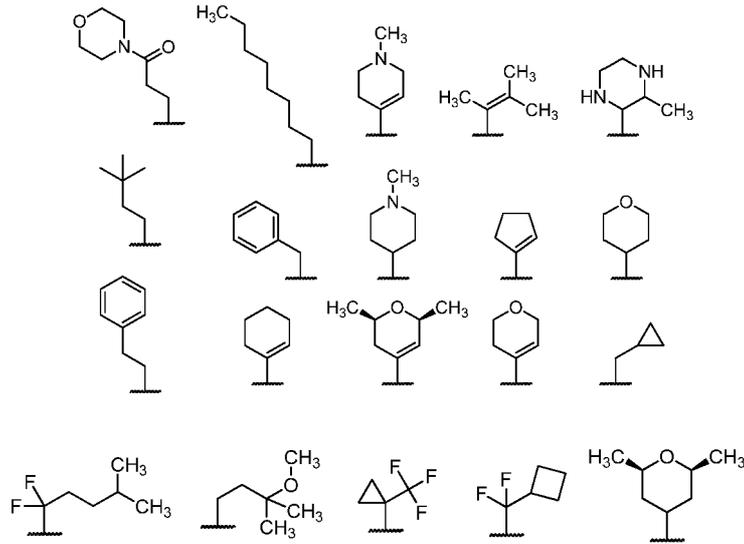
25 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es:



30 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es:

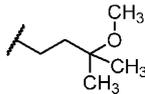


35 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde G<sup>1</sup> es uno de los siguientes:

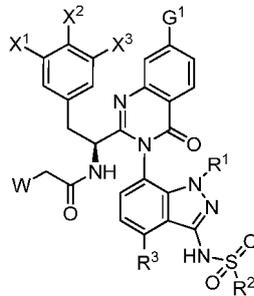


En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde  $G^1$  contiene un átomo de flúor.

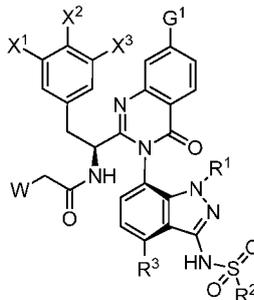
5 En una realización, la presente invención divulga compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde  $G^1$  es el siguiente:



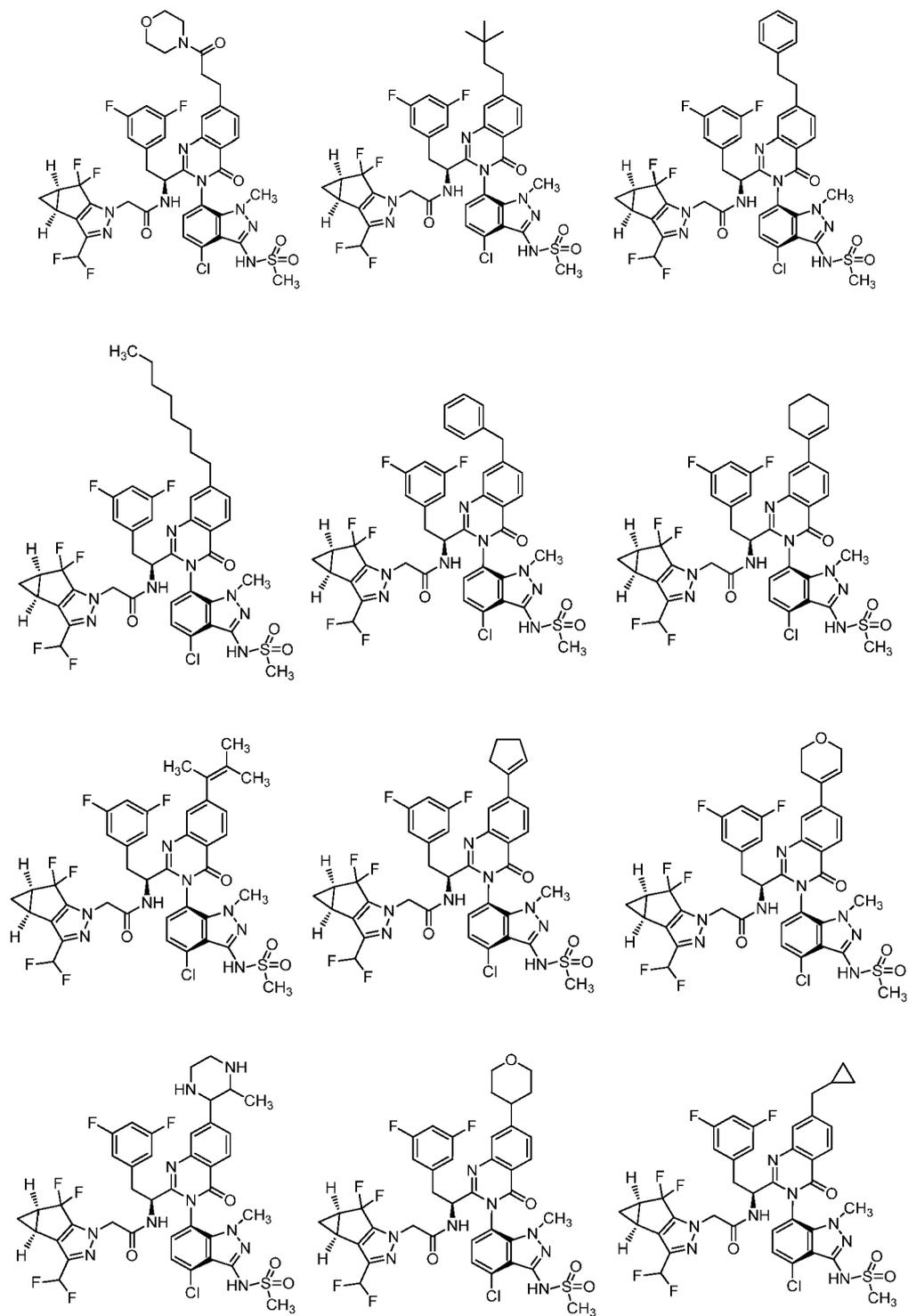
10 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde la estereoquímica es como se representa a continuación:

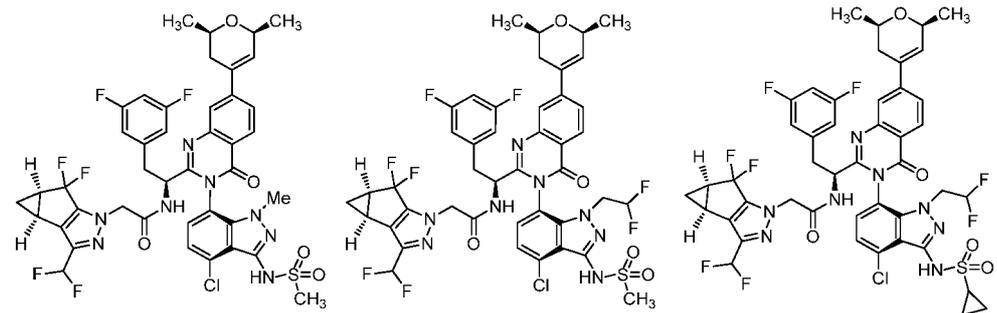
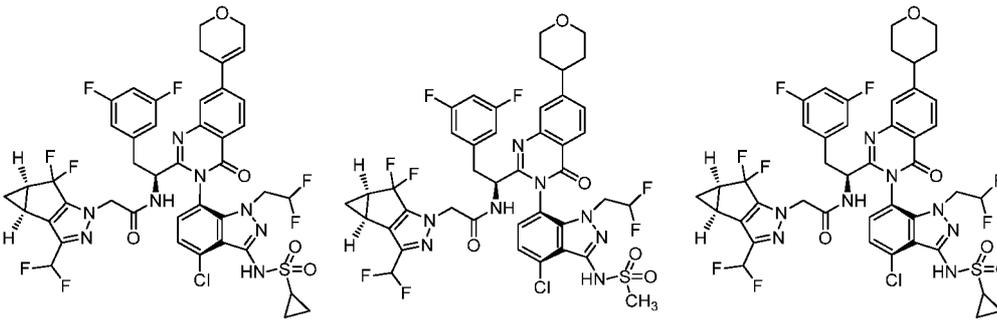
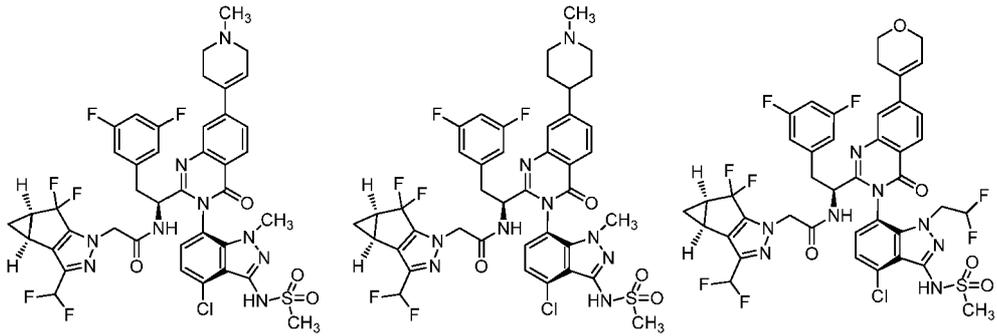


15 En una realización, la presente invención divulga un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde la estereoquímica es como se representa a continuación:



20 En una realización, la presente invención divulga un compuesto o sal, seleccionados entre el grupo que consiste en:



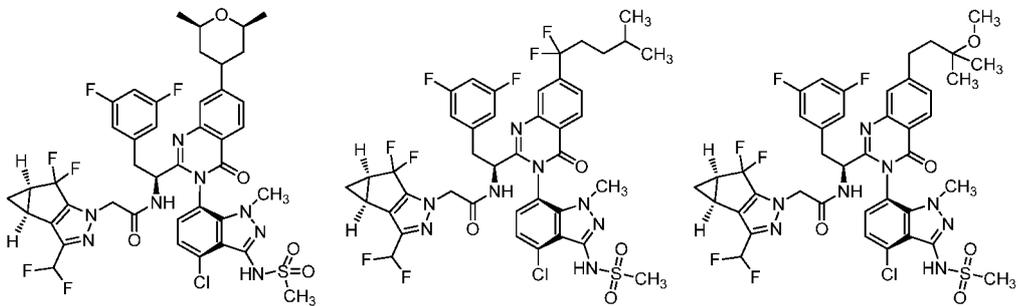


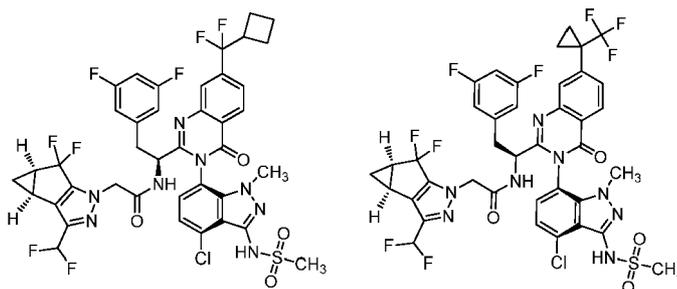
5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención divulga un compuesto o sal, seleccionados entre el grupo que consiste en:

10





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Las sales de los compuestos de fórmula I son farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden ser sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables véase Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977. En una realización, las sales de adición de ácidos se seleccionan entre clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, 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 bases incluyen sales de metales (tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio y cinc) y sales de amonio (tales como sales de isopropilamina, dietilamina, dietanolamina). Se pueden usar otras sales (tales como trifluoroacetatos y oxalatos) en la fabricación de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y están incluidos dentro del alcance de la invención. Todas las formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula I están incluidas dentro del alcance de la invención. El químico habitual puede preparar las sales de adición de ácidos y bases, tratando un compuesto de fórmula I con el ácido o la base apropiados en un disolvente adecuado, seguido de cristalización y filtración.

20 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 descriptor, por convención aceptada, para describir una estructura que es un estereoisómero individual. La estereoquímica absoluta no se asignó en todos los casos. Por lo tanto, el compuesto se dibuja en el centro quiral como no especificado pero etiquetado como homoquiral y en los procedimientos se identifica por sus propiedades tales como, por ejemplo, primera elución de una columna normal o quiral según las convenciones de los químicos. Cabe indicar que los procedimientos experimentales proporcionados muestran cómo hacer el compuesto exacto, incluso si no se dibuja con la configuración absoluta. Los métodos para fabricar y separar los estereoisómeros se conocen en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

30 Para los compuestos de fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable se puede usar independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Por lo tanto, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos. En algunos ejemplos, la estereoquímica de todos los centros no se asignó sin ambigüedades, de modo que se pueden denominar como diastereómero 1 y diastereómero 2 o enantiómero 1 o enantiómero 2, etc. y estos son entendidos por los expertos en la materia. En otros casos, se pueden observar atropisómeros y se entiende que estos se convierten a velocidades lentas o rápidas o incluso nada en absoluto en las condiciones para manejar el compuesto. Estos se denominan mezclas de atropisómeros cuando se interconvierten a temperaturas ambiente o atropisómero 1 y atropisómero 2 cuando se aislaron. Puesto que los compuestos se identifican por sus propiedades más que por la asignación estructural exacta de una estructura cristalina, en la técnica se entiende que cuando no se especifica, los atropisómeros están cubiertos y se supone que están cubiertos por la estructura química.

45 En el método de la presente invención, las vías de administración preferidas son la oral y mediante inyección para administrar por vía subcutánea. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas preferidas incluyen una composición adecuada para administración oral (por ejemplo comprimidos) y formulaciones adecuadas para inyección.

Se cree que los compuestos de esta invención actúan como inhibidores de la cápsida.

50 Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden emplear solos o junto con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención y cualquier otro u otros principios farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede tener lugar de manera simultánea o secuencial, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y el otro u otros principios farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención y las sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos 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. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado de modo secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa y los distintos agentes podrían administrarse con diferentes programas, si fuera apropiado. Dicha administración secuencial puede ser cercana o remota en el tiempo. Las cantidades del compuesto de fórmula I o sus sales y el otro u otros principios farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento del VIH.

### Ejemplos

Como se usa a continuación, "vac/fill x 3" indica que el recipiente de reacción se pone a alto vacío usando una línea Schlenk y después la fuente de vacío se cambia por una fuente de argón para llenar el recipiente de reacción vaciado con argón a presión atmosférica; el proceso se repite tres veces. Cuando hay disolvente en el recipiente de reacción el vacío se mantiene solamente hasta el punto en el que el disolvente hierve suavemente durante aproximadamente 5-10 segundos, después la fuente de vacío se cambia por la fuente de argón.

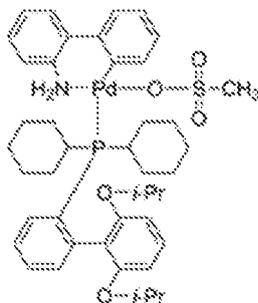
#### Procedimiento general A:

A un vial de vidrio de tamaño apropiado (habitualmente un vial para microondas de 5 ml) equipado con una barra de agitación se le añadió 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 (1 eq., habitualmente 50-100 mg),  $K_3PO_4$  (3 eq.) y dicloro[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio (II) (0,05-0,1 eq.). El vial se le añadió el ácido borónico o el boronato de pinacol indicado (3 eq.). El vial se cerró herméticamente con un tapón con septo y después se colocó en atmósfera de argón (vac/fill x 3). Al vial se le añadió THF:agua (4:1) en un volumen necesario para conseguir una concentración de 0,05 M en bromuro. La mezcla se colocó de nuevo en atmósfera de argón (vac/fill x 3). La reacción se agitó a temperatura ambiente o a 60 °C hasta el día siguiente (~18 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a purificación por HPLC para proporcionar el producto indicado.

#### Procedimiento General E:

A un vial de vidrio de tamaño apropiado (habitualmente un vial para microondas de 5 ml) equipado con una barra de agitación se le añadió 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 (1 eq., habitualmente 50-100 mg), el trifluoroborato indicado (2,5 eq.), carbonato de cesio (3 eq.) y RuPhos Pd G3 (0,2 eq.). Al vial se le añadió tolueno:agua (10:1) en un volumen necesario para conseguir una concentración de 0,05 M en bromuro. El vial se cerró herméticamente con un tapón con septo y después se colocó en atmósfera de argón (vac/fill x 3). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el producto indicado.

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



#### Procedimiento general K:

A un vial de vidrio de tamaño apropiado (habitualmente un vial para microondas de 5 ml) equipado con una barra de agitación se le añadió N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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 (1 eq., habitualmente 50-100 mg),  $K_3PO_4$  (3 eq.) y dicloro[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio (II) (0,05 eq.). Al vial se le añadió el trifluorometanosulfonato indicado (3 eq.). Al vial se le añadió THF:agua (4:1) en un volumen necesario para conseguir una concentración 0,05 M en éster borónico. El vial se cerró herméticamente con un tapón con septo y después el vial se puso en atmósfera de argón (vac/fill x 3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, a 45 °C o a 60 °C hasta el día siguiente (~18 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el producto indicado. Como alternativa, se puede reemplazar la N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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 por N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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 o por N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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 según lo requiera el producto diana.

#### Procedimiento general L:

El alqueno indicado (1 eq., habitualmente 50 mg) se disolvió en metanol:ácido acético (1:1) a una concentración de 0,05 M. La solución se desgasificó usando argón. A la solución se le añadió Pd-C (0,5 eq.) (10 % Degussa). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con  $H_2(g)$  introducido vía globo. La reacción se agitó durante 3-5 h a temperatura ambiente en atmósfera de presión de globo de  $H_2(g)$ . Después la atmósfera se reemplazó con Ar (g), después se añadió Celite a la mezcla de reacción y la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite lavando con DCM. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el producto indicado.

#### Procedimiento general M:

A un vial de vidrio de tamaño apropiado (habitualmente un vial para microondas de 5 ml) equipado con una barra de agitación se le añadió 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 (1 eq., habitualmente 50 mg),  $Pd(OAc)_2$  (0,2 eq.), dicitohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (0,4 eq.) y  $K_3PO_4$ . Al vial se le añadió el ácido borónico o éster borónico indicado (3 eq.). El vial se tapó con un tapón con septo y se puso en atmósfera de argón (vac/fill x 3). Al vial se le añadió THF:agua (4:1) en un volumen necesario para conseguir una concentración 0,05 M en bromuro. El vial se puso otra vez en atmósfera de argón (vac/fill x 3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, a 45 °C o a 60 °C hasta el día siguiente (~18 h). Después de la refrigeración a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el producto indicado.

#### Procedimiento general P:

A un vial de vidrio de tamaño apropiado (habitualmente un vial para microondas de 5 ml) equipado con una barra de agitación se le añadió 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-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (1 eq., habitualmente 50 mg),  $K_3PO_4$  (3 eq.), dicloro[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno]paladio (II) (0,05 eq.) y el éster borónico o el ácido borónico indicado (3 eq.). El vial se cerró herméticamente con un tapón con septo y después se puso en atmósfera de argón (vac/fill x 3). Al vial se le añadió THF:agua (4:1) en un volumen necesario para conseguir una concentración 0,05 M en bromuro. El vial se puso otra vez en atmósfera de argón (vac/fill x 3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, a 45 °C o a 60 °C hasta el día siguiente (~18 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el producto indicado. Como alternativa, se puede reemplazar la N-((S)-1-(7-bromo-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-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida por 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 o por N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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 según lo requiera el producto diana.

Purificación mediante HPLC:

La purificación mediante HPLC se realizó usando una de las condiciones indicadas a continuación, opcionalmente seguido de una segunda purificación mediante HPLC usando una condición diferente indicada a continuación. Basándose en los datos de la HPLC analítica de la mezcla de reacción en bruto, la condición de la purificación se optimizó para cada compuesto diana modificando la relación disolvente A:disolvente B inicial, el tiempo de gradiente, la relación disolvente A:disolvente B final y el tiempo de retención a la concentración final de disolvente A:disolvente B.

HPLC Condición A: columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 21,2 x 100 mm, partículas de 5 µm; Disolvente A = ácido fórmico al 0,1 % en agua al 100 %. Disolvente B = acetonitrilo. Caudal = 40 ml/min. Longitud de onda = 215 y 254 nm. Intervalo ESI+: 150 a 1500 dalton.

HPLC Condición B: columna: Sunfire prep C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; disolvente A: agua:MeCN 95:5 w/ TFA al 0,1 %, disolvente B: MeCN:agua 95:5 w/ TFA al 0,1 %. Caudal = 42 ml/min. Longitud de onda = 220 y 254 nm.

HPLC Condición C: columna: Waters Xterra C18, 19 x 100 mm, partículas de 10 µm; Disolvente A = NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % en agua al 100 %. Disolvente B = acetonitrilo. Caudal = 40 ml/min. Longitud de onda = 215 y 254 nm. Intervalo ESI+: 150 a 1500 dalton.

## Métodos de análisis LCMS generales:

Método de LCMS A:

longitud de onda 1: 220 nm, longitud de onda 2: 254 nm, volumen de inyección: 5,00 µl, tiempo de parada: 4,00, tiempo de grad.: 3,0, % inicial de B: 0, % final de B: 100, flujo total: 0,80 ml/min, disolvente A: 95:5 agua:MeCN TFA al 0,1 %, disolvente B: 5:95 agua:MeCN TFA al 0,1 %, columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm.

Método de LCMS B:

columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 100 mm, partículas de 1,7 µm; disolvente A = ácido fórmico al 0,1 % en 95:5 de agua:MeCN; disolvente B = ácido fórmico al 0,1 % en 5:95 de agua:MeCN; caudal = 0,8 ml/min.; % inicial de B = 0, % final de B = 100; tiempo de gradiente = 3,5 min, tiempo de parada de 1 min al 100 % de B. Detección = 220 y 254 nm.

Método de LCMS C:

columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 30 mm, partículas de 1,7 µm; disolvente A = ácido fórmico al 0,1 % en agua al 100 %. Disolvente B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo al 100 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 5. % final de B = 95. Tiempo de gradiente = 1,6 min, después una parada de 0,25 min al 95 % de B. Longitud de onda = 215 nm.

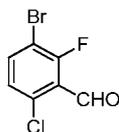
Método de LCMS E:

columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; disolvente A = ácido fórmico al 0,1 % en agua al 100 %. Disolvente B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo al 100 %. Caudal = 1 ml/min. % inicial de B = 5. % final de B = 95. Tiempo de gradiente = 2,1 min, después una parada de 0,3 min al 95 % de B. Longitud de onda = 215 y 254 nm.

Método de LCMS F:

columna: Acquity BEH C18, 2,1 x 30 mm, partículas de 1,7 µm; disolvente A = ácido fórmico al 0,1 % en agua al 100 %. Disolvente B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo al 100 %. Caudal = 0,8 ml/min. % inicial de B = 5. % final de B = 95. Tiempo de gradiente = 1,7 min, después una parada de 0,2 min al 95 % de B. Longitud de onda = 215 y 254 nm.

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

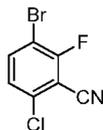


A una solución en agitación de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (200 g, 0,955 mol, 1,0 eq.) en THF anhidro (2,0 l) se le añadió una solución de LDA en THF (2,0 M, 620 ml, 1,24 mol, 1,3 eq.) a -50 °C. La mezcla de reacción se dejó

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 le añadió DMF (184,8 ml, 2,48 mol, 2,6 eq.) manteniendo una temperatura de  $^{\circ}\text{C}$ . 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 inactivó 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 se agitó durante 15 min a temperatura ambiente.

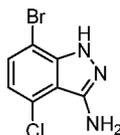
5 La capa orgánica se separó y se reservó; la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1,0 l); HCl 1,0 N (1,0 l) y después solución al 15 % de NaCl (2,0 l). La solución orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; se filtró; y después se concentró al vacío. El sólido en bruto resultante se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación. Rendimiento del producto en bruto: 210,0 g (93 %).

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



15 A una solución en agitación de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (210,0 g, 0,89 mol, 1,0 eq.) en agua (2,1 l) a temperatura ambiente se le añadió hidroxilamina-O-ácido sulfónico (175,15 g, 1,55 mol, 1,75 eq.). 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 por filtración y después se lavaron con agua. El sólido húmedo se secó al vacío a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12-15 h para proporcionar 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído, 190,0 g (91 %).

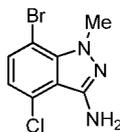
20 *Preparación de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina*



25 A un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 3 l, equipado con un condensador refrigerado por agua, un termómetro y agitador mecánico, se le añadió 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (100 g, 427 mmol) y etanol (500 ml). A la solución se le añadió 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 hasta que la mezcla se convirtió en una solución homogénea y el análisis mediante LCMS indicó que la reacción se había completado. La solución se dejó enfriar a  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se añadió agua (1 l) lentamente para producir un precipitado de color blanco en forma de una suspensión espesa. Después de

30 la adición la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (1 l) and después se secaron al vacío a  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  para proporcionar 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido de color naranja claro, 103 g (98 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,21 (s a, 1H), 7,41 (d,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , 1H), 6,84 (d,  $J = 7,8\text{ Hz}$ , 1H), 5,34 (s a, 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 eq.) en etanol (1,08 l) se le añadió sulfato de metilhidrazina (1,11 kg, 7,73 mol, 5,0 eq.) seguido de la adición de trietilamina (1,3 l, 9,3 mol, 6,0 eq.) a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . 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 le añadió agua (3,0 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua. El sólido húmedo se secó al vacío a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12-

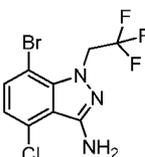
45 15 horas. El material se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 90:10  $\rightarrow$  60:40) para proporcionar 7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillo claro, 185,0 g (46 %).

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



5 A una solución en agitación de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (128,0 g, 0,52 mol, 1,0 eq.) en THF seco (1,92 l) a 0 °C se le añadió <sup>t</sup>BuOK (76 g, 0,67 mol, 1,3 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C; después a la solución se le añadió lentamente trifluoro-metanosulfonato de 2,2-difluoroetil (122,5 g, 0,57 mol, 1,1 eq.) a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y después 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró al vacío. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 95:5→90:10). Las fracciones que contenían el producto contaminado con el regioisómero no deseado se concentraron y después se trituraron con DCM (5 ml/g) para proporcionar el producto puro deseado, que después se combinó con las fracciones del material puro. Este proceso proporcionó 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillo claro, 110 g (68 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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, J = 3,8, 14,1 Hz).

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



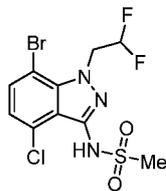
20 A una solución en agitación de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (70 g, 284 mmol, 1,0 eq.) en DMF seca (700 ml) a temperatura ambiente se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en porciones (184 g, 568 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente a temperatura ambiente trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (72,5 g, 312 mmol, 1,10 equiv.). Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (700 ml) tras lo cual se formó un precipitado. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y después se lavaron con agua (500 ml). El producto húmedo se disolvió en DMF (350 ml) y después se diluyó con agua (350 ml) a temperatura ambiente. La masa se agitó durante 30 min, después los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (200 ml) seguido de hexanos (700 ml). Los sólidos húmedos se secaron al vacío a 50-55 °C durante 18-20 h para proporcionar 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (4) en forma de un sólido de color amarillo claro, 64,0 g (69 %).

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

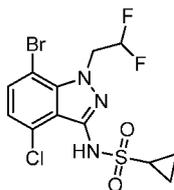


35 A una solución de 7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-amina (90 g, 0,34 mol, 1,0 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (900 ml) se le añadió diisopropiletilamina ("DIPEA", 180,4 ml, 1,04 mol, 3,0 eq.) y 4-dimetilaminopiridina ("DMAP", 2,07 g, 0,017 mol, 0,05 eq.). La mezcla se agitó durante 5 min, después se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (67,7 ml, 0,87 mol, 2,5 eq.) produciendo una exotermia evidente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura 3 h, hasta que se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con diclorometano (1,0 l) y después se lavó con agua (2,0 l) seguido de HCl ac. (1,0 M, 1,0 l) y después salmuera (1,5 l). La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtró y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en EtOH (1,8 l). A la solución se le añadió NaOH ac. (20 %, 650 ml) a temperatura ambiente hasta que se observó una ligera exotermia. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, hasta que 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. (1,0 M, precipitado 3,0 l). El precipitado que se formó se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y después se secaron al vacío para proporcionar N-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino, 96 g (82 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). LC/MS (M+H)<sup>+</sup> = 337,80.

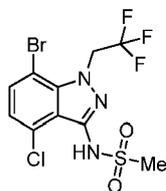
50

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

- 5 A una solución en agitación de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-amina (40,0 g, 0,12 mol, 1,0 eq.) en DCM seco (400 ml) se le añadió DIPEA (67 ml, 0,38 mol, 3,0 eq.) y DMAP (0,78 g, 0,0064 mol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 5 min, después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a la mezcla se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (31,0 ml, 0,38 mol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtró; y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (320 ml) y a la solución se le añadió NaOH ac. (20 % p/p, 320 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada 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 recogieron por filtración. Los sólidos se trituraron con hexanos:EtOAc (95:5, 10 V) y se volvieron a aislar por filtración. Los sólidos húmedos se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida (5) en forma de un sólido de color amarillo claro, 45,7 g (91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,16 (tt, *J*<sub>1</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 55,4 Hz, 1H), 5,15 (td, *J*<sub>1</sub> = 4,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12,7 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H).

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

- 25 A una solución en agitación de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-amina (10 g, 0,032 mol, 1,0 eq.) en piridina seca (100 ml) se le añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (18,1 g, 0,128 mol, 4,0 eq.). 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) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se trituró con hexanos (15 V) para obtener *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color rojo claro, 11,1 g (82 %).

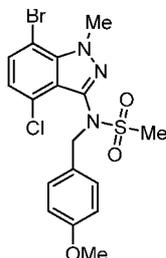
Preparación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida

- 35 A una solución en agitación de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-amina (60 g, 182,64 mmol, 1,0 eq.) en DCM seco (600 ml, 10 V) se le añadió DIPEA (94,8 ml, 547,92 mmol, 3,0 eq.) y DMAP (1,11 g, 9,13 mmol, 0,05 eq.). Después de estar en agitación durante 15 min la solución se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (52,3 g, 456,6 mmol, 3,0 eq.). Después se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción (bismesilación) se controló por TLC. Después de que se determinara 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) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en etanol (600 ml) y a la solución se le añadió NaOH ac. (20 % p/p, 600 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción (monodesmesilación, controlada 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 por filtración y después se lavaron con agua. Los sólidos se secaron al vacío a 50-55 °C. El material sólido se volvió a purificar por trituración usando hexanos:EtOAc (95:5,

15 V) para proporcionar *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro, 55,1 g (75 %).

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

5



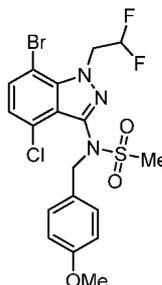
A una mezcla de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida (49 g, 0,144 mol, 1,0 eq.) en DMF (980 ml) se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (23,54 ml, 0,17 mol, 1,2 eq.). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (61,3 g, 0,18 mol, 1,3 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó con hexanos:EtOAc (9:1, 120 ml) para proporcionar el producto deseado *N*-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 62 g (94 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,99 (s a, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

10

15

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

20

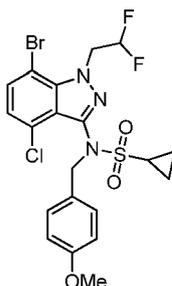


A una solución en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida (45,7 g, 0,117 mol, 1,0 eq.) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (22,1 g, 0,141 mol, 1,2 eq.) en DMF (460 ml, 10 V) se le añadió carbonato de cesio (49,8 g, 0,152 mol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se sometió a purificación en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos:EtOAc 85:15 → 75:25) para proporcionar *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro, 56 g (93 %).

25

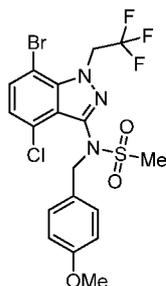
30

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



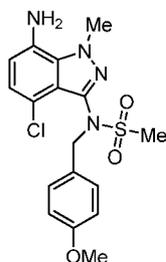
A una mezcla en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)ciclo-propanosulfonamida (15 g, 0,036 mol, 1,0 eq.) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (6,79 g, 0,043 mol, 1,2 eq.) en DMF (150 ml) se le añadió carbonato de cesio (15,32 g, 0,047 mol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se sometió a purificación en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 80:20 → 75:25) para proporcionar *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida en forma de un líquido gomoso, 16,5 g (86 %).

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



A una solución en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida (6,0 g, 14,77 mmol, 1,0 eq.) en DMF seca (60 ml, 10 V) a temperatura ambiente se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en porciones (6,25 g, 19,20 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, después a la mezcla se le añadió lentamente 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,77 g, 17,724 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se trituró usando hexanos:EtOAc (97:3, 15 V) para proporcionar *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro, 7,0 g (90 %).

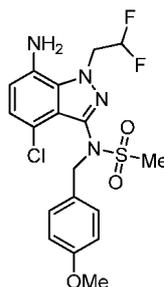
25 *Preparación de N*-(7-amino-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



A una solución en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil) metanosulfonamida (55 g, 0,12 mol, 1,0 eq.) en NMP (900 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de cobre (I) (4,57 g, 0,024 mol, 0,2 eq.), se añadieron ascorbato sódico (47,4 g, 0,24 mol, 2 eq.) y (1*R*,2*R*)-*N*<sub>1</sub>,*N*<sub>2</sub>-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,52 g, 0,06 mol, 0,5 eq.) a temperatura ambiente. Después una solución de azida sódica (23,3 g, 0,36 mol, 3,0 eq.) 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), después se filtró a través de un lecho de Celite. La almohadilla del filtro 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtraron; y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→80:20) para proporcionar el compuesto del título, *N*-(7-amino-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida, en forma de un sólido de color blanquecino, 27,0 g (57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,29 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,80 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). LC/MS (M+H)<sup>+</sup> = 395,00.

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

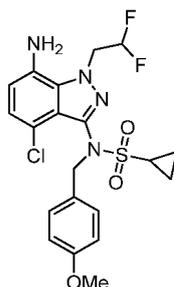
45



5 A una solución en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (62 g, 0,12 mol, 1,0 eq.) en NMP (745 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de cobre (I) (4,64 g, 0,024 mol, 0,2 eq.), ascorbato sódico (48,3 g, 0,24 mol, 2 eq.) y (1*R*,2*R*)-*N*<sub>1</sub>,*N*<sub>2</sub>-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,7 g, 0,06 mol, 0,5 eq.). A la mezcla se le añadió una solución de azida sódica (23,8 g, 0,36 mol, 3,0 eq.) 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 después se diluyó con acetato de etilo (1,5 l). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y la almohadilla del 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) y salmuera (1,0 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→75:25) para proporcionar el compuesto del título, *N*-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida, en forma de un sólido de color blanquecino, 23,0 g, (44 %).

15

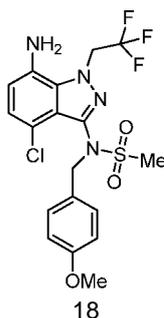
*Preparación de N*-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida



20 A una solución en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (32 g, 0,059 mol, 1,0 eq.) en NMP (512 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de cobre (I) (2,27 g, 0,012 mol, 0,2 eq.), ascorbato sódico (23,7 g, 0,12 mol, 2 eq.) y (1*R*,2*R*)-*N*<sub>1</sub>,*N*<sub>2</sub>-dimetilciclohexan-1,2-diamina (4,25 g, 0,03 mol, 0,5 eq.). A la mezcla se le añadió una solución de azida sódica (11,6 g, 0,18 mol, 3,0 eq.) 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 un lecho de Celite, se extrajo 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) y salmuera (0,8 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→80:20) para proporcionar el compuesto del título, *N*-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino, 14,2 g (50 %).

30

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

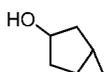


18

A una solución en agitación de *N*-(7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (3 g, 5,69 mmol, 1,0 eq.) en NMP (45 ml) se le añadió a temperatura ambiente yoduro de cobre (I) (0,22 g, 1,13 mmol, 0,2 eq.), ascorbato sódico (2,25 g, 11,38 mmol, 2 eq.) y (1*R*,2*R*)-*N*<sub>1</sub>,*N*<sub>2</sub>-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,4 g, 2,84 mmol, 0,5 eq.). A la mezcla se le añadió una solución de azida sódica (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 después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se filtró a través de un 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 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→75:25) para proporcionar el compuesto del título, *N*-(7-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino, 1,6 g (61 %).

Preparación de biciclo[3.1.0]hexan-3-ol

15



A una solución en agitación de ciclopent-3-enol (130 g, 1545 mmol) en DCM (1200 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0-5 °C se le añadió gota a gota una solución de dietil cinc en hexano (1,0 M, 3091 ml, 3091 mmol) durante un periodo de 3 h. A la solución a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de diyodometano (249 ml, 3091 mmol) en DCM (300 ml) durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C hasta que se observó formación de un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 20 %/pet, Fr = 0,3, UV-inactivo, PMA-activo). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de solución ac. saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1,5 l). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y después se concentraron a presión reducida para proporcionar biciclo[3.1.0]hexan-3-ol en bruto en forma de un líquido de color rojo, 180 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

Preparación de biciclo[3.1.0]hexan-3-ona

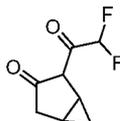
30



A una solución en agitación de biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (210 g, 2054 mmol) en DCM (5000 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (954 g, 225 mmol) en porciones. La mezcla se dejó calentar a 27 °C y después se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, acetona al 20 %/Hex, Fr = 0,3, UV inactivo, PMA-activo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se lavó con NaOH ac. (1 N, 8 x 1 l). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (5 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y después se concentraron a presión reducida (temperatura del baño: 20 °C) para proporcionar biciclo[3.1.0]hexan-3-ona en bruto en forma de un líquido de color pardo. El líquido se volvió a purificar mediante destilación descendente a 70 °C para proporcionar biciclo[3.1.0]hexan-3-ona en forma de un líquido viscoso de color amarillo claro, 125 g (62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

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

45

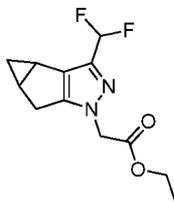


A una solución en agitación de biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (125 g, 1274 mmol) en THF (1500 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se le añadió LDA (2,0 M en THF, 0,701 l, 1402 mmol). La solución se agitó durante 1 h a -78 °C. A la solución se le añadió lentamente durante 30 minutos una solución de 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 después se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, 20 % acetona/hexano, Fr = 0,3, UV-activo). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl ac. (1 N, 2000 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. y después se extrajo con EtOAc (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,2-difluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona en forma de un líquido viscoso de color amarillo claro, 180 g (71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 (s, 1H), 1,26-1,21

55

(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.*

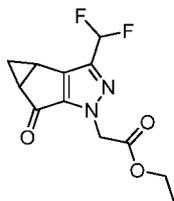


5

A una solución en agitación de 2-(2,2-difluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (180 g, 910 mmol) en etanol (2 l) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 27 °C se le añadió 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 después se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, 20 % acetona/hexano, Fr = 0,3, UV-activo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (2000 ml) y se lavó con agua (2 x 1 l) y salmuera (1,0 l), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (pet.:acetona 100:0→98:2) para proporcionar 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino, 110 g (46 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 6,86 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,14 (c, 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 (c, 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.*

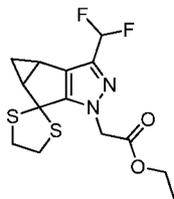
20



A una solución en agitación 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 le añadió dicromiato de piridinio en porciones (794 g, 2110 mmol). A la mezcla en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota hidroperóxido de *terc*-butilo (355 ml, 2130 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 27 °C y después se agitó a esa temperatura durante 48 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, acetona al 30 %/pet, Fr = 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. saturado (2 x 500 ml); FeSO<sub>4</sub> ac. saturado (300 ml); y después salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro; se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto (150 g).

*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.*

35



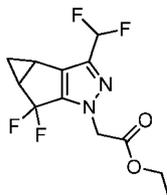
A una solución en agitación de 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (75 g, 269 mmol) en DCM (1500 ml) a 27 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió etan-1,2-ditiol (43,0 ml, 511 mmol) seguido de la adición de trifluoruro de boro y ácido acético (72,6 ml, 511 mmol). La solución se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, 20 % acetona/Pet, Fr = 0,35, UV-activo). Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (500 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida

40

45

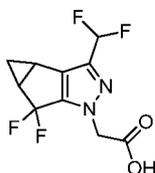
para obtener un líquido de color pardo. Este material se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Pet.:EtOAc 95:5→90:10) para proporcionar 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino, 80 g (74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

*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*



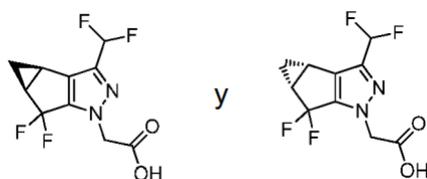
A una solución en agitación de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (26,3 g, 92 mmol) en DCM (20 ml) a -70 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió HF-piridina (2,460 g, 24,83 mmol). La solución se duranó 30 min. A la solución se le añadió una solución de 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo (10 g, 25 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a -40 °C y después se agitó a esa temperatura durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30 %/Pet, Fr = 0,3, UV inactivo). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (200 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml); se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro; se filtraron; y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. Este material se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Pet.:EtOAc 100:0→75:25) para proporcionar 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 en forma de un sólido de color amarillo claro, 8,5 g (91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

*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*



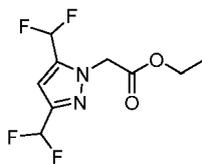
A una solución en agitación de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (15 g, 50 mmol) en THF (17 ml) y MeOH (66 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió una solución de LiOH (1,788 g, 74,7 mmol) en agua (66 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C y después se agitó durante 3 h a esa temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5 %/DCM, Fr = 0,2, UV activo). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida; se diluyó con agua (50 ml); y se lavó con EtOAc (2 x 250 ml) para eliminar las impurezas. La capa acuosa se ajustó a pH 2-3 usando HCl ac. (1 M), después se extrajo con EtOAc (3 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro; se filtraron; y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético en forma de un sólido de color blanquecino, 14 g (98 %). LCMS M+H = 265,15.

*La separación proporcionó 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*



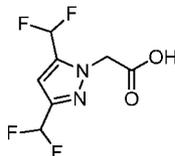
El ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (5,5 g) se disolvió en isopropanol (20 ml). La solución se sometió en porciones a separación quiral mediante SFC como sigue: Instrumento = Thar 80; columna = Chiralpak IC 30 x 250 mm, 5 micrómetros; disolvente A = CO<sub>2</sub> supercrítico; disolvente B = isopropanol con isopropilamina al 0,5 % (v/v); composición del eluyente = 70 % de A:30 % de B; caudal = 65 g/min; contrapresión = 10 MPa (100 bar); temperatura = 30 °C; volumen de inyección = 2,5 ml; detección = 220 nm. Se recogió el 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, eluyendo desde los 7,5 min. a los 14 min; Se recogió el 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)ácido acético como pico, eluyendo desde los 2,7 min. a los 5,8 min. Para cada enantiómero, la solución resultante se concentró a presión reducida y los sólidos resultantes se disolvieron en EtOAc, después se lavaron dos veces con ácido cítrico ac. (1 M) seguido de agua, seguido de salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtró; después se concentraron al vacío para proporcionar el enantiómero separado con una recuperación del 80-90 %.

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



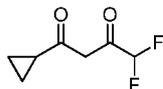
A una solución en agitación de 1,1,5,5-tetrafluoropentan-2,4-diona (15 g, 87 mmol) en etanol (150 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 26 °C se le añadió ácido sulfúrico (1,394 ml, 26,2 mmol) seguido de clorhidrato de aminoglicinato de etilo (16,17 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y después se agitó durante 3 h a esa temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30 %/pet, Fr = 0,4, UV-activo). Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y después se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro, 22,0 g (86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 por LCMS = 86,6 %.

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



A una solución en agitación 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) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió 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 después se agitó durante 16 h a esa temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/pet, Fr = 0,2, UV-activo). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y después se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético en forma de un sólido de color amarillo claro, 15 g (87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,53-13,24 (m, 1H), 7,46-7,07 (m, 3H), 5,14 (s, 2H). LCMS: (M-H) = 225,15; pureza por LCMS = 98,7 %.

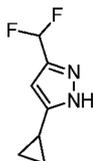
Preparación de 1-ciclopropil-4,4-difluorobutan-1,3-diona



A una solución en agitación de 1-ciclopropil-4,4-difluorobutan-1,3-diona (20 g, 238 mmol) en éter dietílico (2000 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se le añadió lentamente NaHMDS (119 ml, 238 mmol) durante un periodo de 20 min. La solución se agitó después durante 45 min a -78 °C. A la solución se le añadió 2,2-difluoroacetato de etilo (75 ml, 713 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 27 °C y después se agitó durante 16 h. Después de que se completara, la mezcla

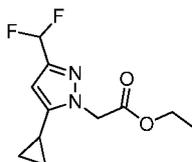
de reacción se inactivó con agua (80 ml) y se lavó con éter dietílico (100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl ac. (1 N, 20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-ciclopropil-4,4-difluorobutan-1,3-diona en forma de un aceite de color amarillo claro 25 g (65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

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



10 A una solución en agitación de 1-ciclopropil-4,4-difluorobutan-1,3-diona (25 g, 154 mmol) en etanol (250 ml) a 27 °C se le añadió hidrazina.H<sub>2</sub>O (16,13 ml, 385 mmol) seguido de la 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 controló por TLC (50 % EtOAc en éter de petróleo; FR: 0,2; Detección: KMnO<sub>4</sub> activo). Después de que se completara, la  
15 mezcla de reacción se concentró a 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo 20 g (79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 %.

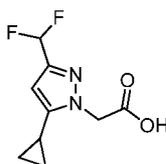
*Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il) acetato de etilo:*



25 A una solución en agitación de 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol (20 g, 123 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 27 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió 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 controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, Fase móvil: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo; FR: 0,5 y KMnO<sub>4</sub> activo). Después de que se completara, la  
30 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un aceite de color pardo (30 g). Este material se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (pet.:EtOAc 80:20→70:30) para proporcionar 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo en forma de una mezcla de regioisómeros, 25 g. El material se volvió a purificar mediante HPLC usando las condiciones siguientes: Columna = KROMOSIL PHENYL, 25 x 150 mm, 10 µm;  
35 Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; caudal = 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 contenían el producto deseado se juntaron y después se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla acuosa. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro, 2,1 g (24 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 %.

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

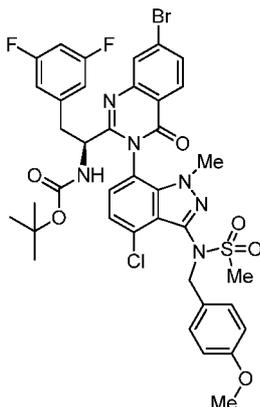
45



A una solución en agitación 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 le añadió una solución de LiOH (1,647 g, 68,8 mmol) en agua (2 ml). La mezcla

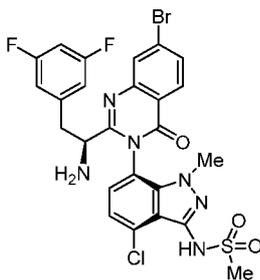
de reacción se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo; Fr: 0,1, UV inactivo y KMnO<sub>4</sub> activo). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La solución acuosa resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa se enfrió a 0 °C y después se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl ac. (2 N). El sólido precipitado se recogió por filtración y después se secó al vacío para proporcionar ácido 2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético en forma de un sólido de color blanquecino, 1,3 g (70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 %.

- 10 *Preparación de (S)-(1-(7-bromo-3-(1-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*



- 15 A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-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 le añadió fosfito de difenilo (9,80 ml, 50,6 mmol). La mezcla resultante se puso 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 después se concentró a presión reducida. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (aproximadamente 500 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso (0,5 M, 2 x 50 ml), después NaOH acuoso (1 M, 3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 330 g, gradiente de hexanos:EtOAc 0:100→50:50) para proporcionar (S)-(1-(7-bromo-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 *tert*-butilo (6,2 g, 7,22 mmol, 57,1 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida de color amarillo claro (mezcla inseparable de atropisómeros). LC/MS: m/z = 801,10 [M-tBu].
- 20
- 25

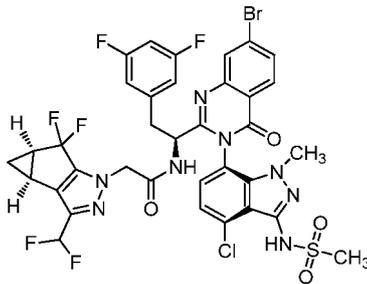
*Preparación de (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida*



- 30 A una solución en agitación de (S)-(1-(7-bromo-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 *tert*-butilo (6,2 g, 7,22 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml, 260 mmol) seguido de ácido trifluorometanosulfónico (0,770 ml, 8,67 mmol). La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La LCMS en ese momento indica dos picos que contienen la masa de producto deseada, acordes con la presencia de dos atropisómeros diastereoméricos (proporción de aproximadamente 30:70). La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaOH ac. (1 M, 30 ml). La fase ac. se analizó y se determinó que tenía un pH ≥ 8,0. La fase orgánica se aisló y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se purificó en tres porciones aproximadamente iguales mediante cromatografía C18 (columna RediSep Gold de 275 g, fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de
- 35
- 40

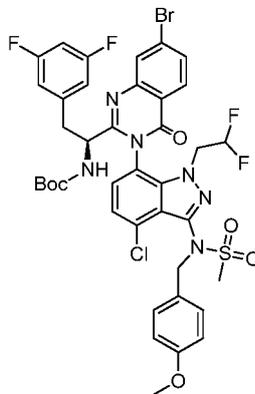
acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; gradiente de 10-60 % de B durante 30 min). Las fracciones que contenían el atropisómero principal (segundo en eluir) se combinaron, se ajustaron a pH 8 mediante la adición de NaOH ac. 1 M; se extrajeron con acetato de etilo; se lavaron con salmuera (NaCl ac. sat.); se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtraron; y después se concentraron para proporcionar el atropisómero principal deseado (S)-N-((6P)-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 <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,55, 1,83 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,75 (d a, J = 7,02 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 7,63, 5,19 Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 13,43, 8,24 Hz, 1H). LCMS: m/z = 637,05 [M+H]<sup>+</sup>.

10 *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*



15 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 le añadió HATU (1,364 g, 3,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió amoniaco en metanol (2 M, 3 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 30 min. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo; se lavó con salmuera; se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró; y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→30:70) para proporcionar 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 <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,18 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,55, 1,83 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,57-6,83 (m, 4H), 6,38 (d a, J = 5,80 Hz, 2H), 4,71-4,80 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 13,73, 6,10 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 13,58, 7,48 Hz, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,09-1,16 (m, 1H). LCMS: m/z = 883,05 [M+H]<sup>+</sup>.

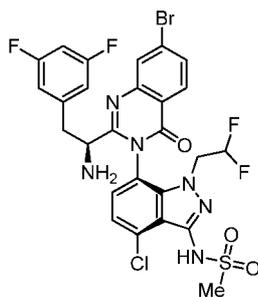
35 *Preparación de (S)-1-(7-bromo-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo*



40 A una solución en agitación 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 le añadió fosfito de difenilo (9,64 ml, 49,8 mmol) a 27 °C. La mezcla se lavó abundantemente con argón y después se cerró herméticamente 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 añadió N-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(4-

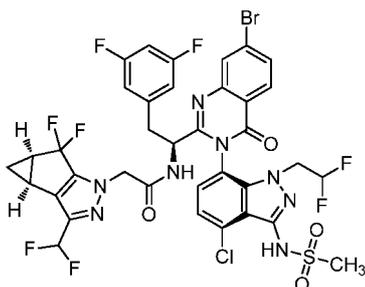
metoxibencil)metanosulfonamida. El matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30 %/Pet., Fr = 0,4, UV-activo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a 27 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Pet.:EtOAc 80:20→70:30) para proporcionar (S)-(1-(7-bromo-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 *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino, 18 g (35 %). El material aislado es una mezcla de estereoisómeros. LCMS: M+H = 907,18 y 909,12; pureza = 89 %.

Preparación de (S)-N-((6P)-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



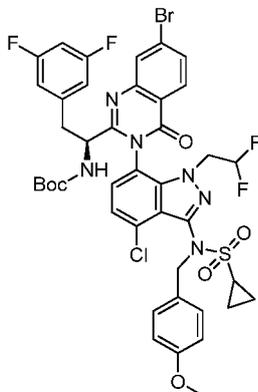
A una solución en agitación de (S)-(1-(7-bromo-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (N68085-33-A2, 15 g, 14,70 mmol) en DCM (150 ml) a 27 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió TFA (150 ml, 1947 mmol). La solución se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml, 169 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 27 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5 %/DCM, Fr = 0,4, UV-activo). Una vez completada, el disolvente se eliminó con una corriente suave de nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (2 x 250 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. Los análisis por LCMS del sólido encontraron una proporción de 75,42 %:21,47 % de los diastereómeros. El sólido en bruto 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 contenían el diastereómero principal (atropisómero) se combinaron y concentraron a presión reducida. La solución acuosa resultante se basificó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat.; después se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar (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 en forma de un sólido de color blanquecino, 8,0 g (76 %). LCMS: M+H = 687,34, pureza = 96 %. Este material se volvió a purificar para aislar el enantiómero principal como sigue: 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 mediante SFC como sigue: columna = (R, R) WHELK-01, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; disolvente A = CO<sub>2</sub> supercrítico; disolvente B = metanol; composición del eluyente = 50 % de A:50 % de B; caudal = 100 g/min; contrapresión = 9 MPa (90 bar); volumen de inyección = 1,1 ml; detección = 214 nm; tiempo de superposición = 6,8 min. Para cada enantiómero aislado, la solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. Se aisló (S)-N-((6P)-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 el pico de elución desde los 6 min a los 8 min y proporcionó 2,1 g (48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 según 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-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida



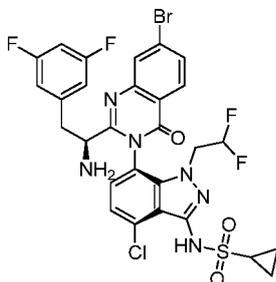
5 A una solución de (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (1,75 g, 2,52 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (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 en atmósfera de nitrógeno se le añadió N-metilmorfolina (2,215 ml, 20,15 mmol). La solución se agitó a 27 °C durante 36 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/Pet. Fr = 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 por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para obtener el producto en bruto. Este material se trató con EtOAc (20 ml), se agitó durante 15 min y después los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida en forma de un sólido de color blanquecino, 1,6 g (64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,00 (s a, 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, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 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 según LCMS = 95 %, pureza según HPLC = 96 %, pureza según HPLC quiral = 97 %.

20 *Preparación de (S)-1-(7-bromo-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 en agitación 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 cerrado herméticamente a 26 °C se le añadió fosfito de difenilo (35,7 ml, 184 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con burbujeo de N<sub>2</sub> para cada adición de los 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, después se añadió 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 controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30 %/Pet. Fr = 0,3). La mezcla de reacción se enfrió a 26 °C y después se concentró a 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 ac. (5 % p/v, 2 x 150 ml), después salmuera (250 ml); se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro; se filtraron; y se concentraron a presión reducida para proporcionar un líquido gomoso de color pardo (40 g). El procedimiento anterior se repitió y el producto en bruto de ambas repeticiones se combinó. Este material se sometió después a cromatografía en columna sobre gel de sílice (pet.:EtOAc, 60:40→55:45) para proporcionar (S)-1-(7-bromo-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) en forma de un sólido de color amarillo (42 g, 98 %). LCMS: M+H = 933,88 y 935,88; pureza = 76,91 %.

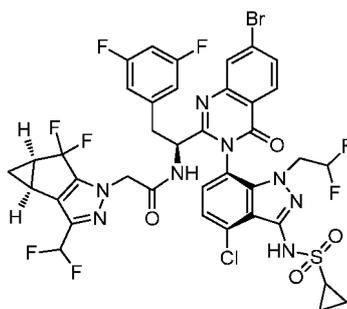
Preparación de (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida



5

A una solución en agitación de (S)-1-(7-bromo-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 *tert*-butilo (14 g, 11,53 mmol) en DCM (140 ml) a 27 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió TFA (140 ml). La solución se agitó durante 10 min. A la solución se le añadió 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 controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/pet, Fr = 0,2). El disolvente se eliminó con una corriente suave de nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (2 x 150 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad hasta el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (12 g). El procedimiento anterior se repitió dos veces más y los sólidos en bruto adicionales (2 x 14 g) se combinaron con el anterior. El material combinado se disolvió en diclorometano (500 ml) y se concentró para proporcionar un sólido homogéneo en bruto. Este material se lavó con éter de petróleo:EtOAc (80:20) y después se secó al vacío para proporcionar un sólido de color pardo (30 g). Este material se sometió después a cromatografía de fase inversa C18 con 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); caudal = 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 se concentraron a presión reducida para eliminar el disolvente no acuoso. La solución ac. resultante se neutralizó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (1000 ml), después se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar (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) en forma de un sólido de color blanquecino. El material se sometió después a purificación mediante SFC en las siguientes condiciones: Columna/dimensiones = Chiralpak OX-H (30 x 250 mm), 5 µ; disolvente A = CO<sub>2</sub> líquido; disolvente B = metanol con dietilamina al 0,5 %; eluyente = A:B (70:30); caudal = 100,0 g/min; contrapresión = 10 MPa (100,0 bar); detección = UV (214 nm); volumen de inyección = 1,3 ml (93 mg/inyección); 160 inyecciones. Se recogieron dos picos por separado y el pico principal se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-N-((6P)-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 claro, 7,5 g (20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, 1H), 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 según HPLC quiral = 96 %.

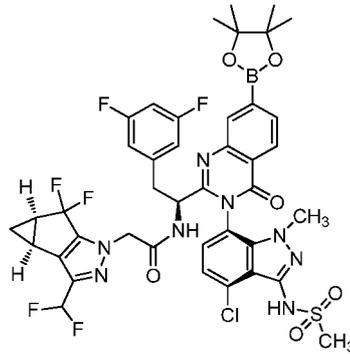
Preparación de N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida



A una solución en agitación de (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-

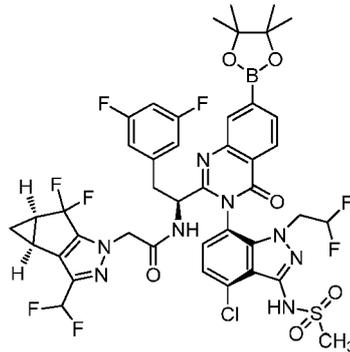
5 cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (500 mg, 0,700 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (N68084-15-A1, 185 mg, 0,700 mmol) y HOBt (42,9 mg, 0,280 mmol) en DMF (5 ml) a 27 °C se le añadió 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 controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/Pet., Fr = 0,3, UV-activo). Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (70 ml) y después se agitó durante 15 min a 27 °C. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y después se secó al vacío para obtener el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (pet.:EtOAc (98:2→50:50) para proporcionar 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 en forma de un sólido de color blanquecino, 550 mg (80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). Método F de análisis por LCMS: TR = 6,74 min, (M+H) = 959,0 y 961,0; pureza según LCMS = 98 %; pureza según HPLC quiral = 98 %.

20 *Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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*



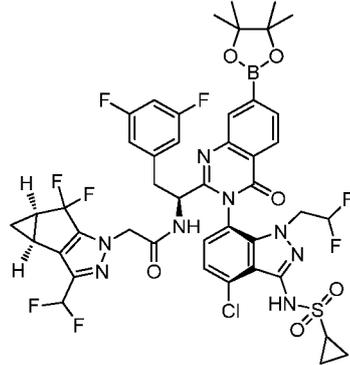
25 A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se le añadió N-((S)-1-(7-bromo-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (1,00 g, 1,13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (431 mg, 1,70 mmol), acetato potásico (333 mg, 3,39 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ("Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>") (83 mg, 0,113 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo de goma y después se puso en atmósfera de argón. Al matraz se le añadió dioxano (23 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón, después la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se adsorbió sobre Celite. El polvo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:0→0:100 sobre 10 volúmenes de columna) para proporcionar N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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 (1,2 g, rendimiento cuantitativo). LCMS: Durante el análisis mediante LCMS se observaron tanto el ácido borónico como el boronato. Condiciones: longitud de onda 1: 220 nm, longitud de onda 2: 254 nm, volumen de inyección: 5,00 µl, tiempo de parada: 4,00, tiempo de grad.: 3,0, % inicial de B: 0, % final de B: 100, flujo total: 0,80 ml/min, disolvente A: 95:5 agua:MeCN TFA al 0,1 %, disolvente B: 5:95 agua:MeCN TFA al 0,1 %, columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm; Resultado: tiempo de retención (ácido borónico): 2,112 min, masa encontrada: 849,15 (M+H); tiempo de retención (éster borónico): 2,733 min, masa encontrada: 931,25 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,7-6,7 (m, 3H), 6,35 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,8-2,9 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,1-1,2 (m, 1H)

50 *Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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*



A un matraz de fondo redondo seco equipado con una barra de agitación se le añadió 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-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (500 mg, 0,535 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (204 mg, 0,803 mmol), acetato potásico (158 mg, 1,606 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (39,2 mg, 0,054 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo y se puso en atmósfera de argón (vac/fill x 3). Al matraz se le añadió 1,4-dioxano (14 ml). La mezcla se desgasificó (vac/fill con argón x 3). Después, la mezcla se agitó a 60 °C hasta el día siguiente (16 h). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre Celite. El polvo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 40 g, hexanos:EtOAc 100:0→50:50 sobre 10 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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, 520 mg (99 %). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,2-8,3 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,5-6,9 (m, 4H), 6,00 (tt, 1H, J = 4,1, 55,2 Hz), 4,75 (dd, 1H, J = 4,8, 9,2 Hz), 4,6-4,7 (m, 2H), 4,38 (dtd, 1H, J = 4,2, 13,3, 15,2 Hz), 4,12 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,3-3,3 (m, 3H), 3,06 (dd, 1H, J = 9,2, 14,0 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,0-2,0 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,22 (s, 12H), 1,0-1,1 (m, 1H)

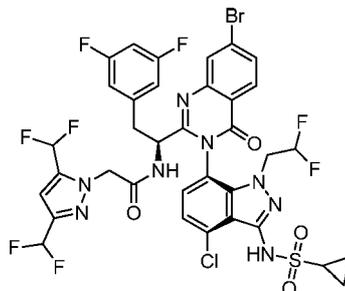
*Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida*



A un matraz de fondo redondo seco equipado con una barra de agitación se le añadió 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 (300 mg, 0,312 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (119 mg, 0,469 mmol), acetato potásico (92 mg, 0,937 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22,86 mg, 0,031 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo y se puso en atmósfera de argón (vac/fill x 3). Al matraz se le añadió dioxano (6,3 ml). El matraz se puso de nuevo en atmósfera de argón (vac/fill x 3). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h hasta el día siguiente. Después de refrigerar a temperatura ambiente la reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se adsorbió sobre Celite. El polvo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 100:040: 100 sobre 10 CV) para proporcionar N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-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, 220 mg (70 %). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,27 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 8,26 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 1,0, 7,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,70 (t a, 1H, J = 54,8 Hz),

6,55 (dd, 2H,  $J = 2,1, 8,0$  Hz), 6,01 (t, 1H,  $J = 55,3$  Hz), 4,74 (dd, 1H,  $J = 4,8, 9,5$  Hz), 4,68 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 4,59 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz), 4,38 (dd, 1H,  $J = 4,2, 15,2$  Hz), 4,12 (c, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,91 (dd, 1H,  $J = 3,9, 15,2$  Hz), 3,68 (s, 1H), 3,06 (dd, 1H,  $J = 9,4, 14,2$  Hz), 2,9-2,9 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,45 (s, 12H), 1,1-1,1 (m, 2H), 1,0-1,0 (m, 3H).

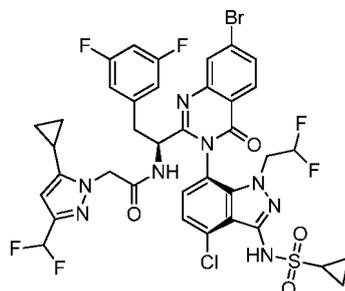
5 *Preparación de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-((3P)-7-bromo-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida*



10 A una solución de (S)-N-((6P)-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 le añadió N-metilmorfolina (0,152 ml, 1,380 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (238 mg, 1,242 mmol). Después, 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 por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/Pet. Fr = 0,2). Después de que se completara 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 después salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (700 mg). Este material se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando gel de sílice (pet:EtOAc, 100:0→50:50) para proporcionar (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-((3P)-7-bromo-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 en forma de un sólido de color blanquecino, 500 mg (76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

15  $\delta = 9,99-9,94$  (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 según HPLC quiral = 99,46 %.

20 *Preparación de (S)-N-(1-((3P)-7-bromo-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*



35 A una solución de (S)-N-((6P)-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 le añadió N-metilmorfolina (0,363 ml, 3,30 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (285 mg, 1,487 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min con gas nitrógeno y después se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/Pet. Fr = 0,3). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (70 ml) y después se agitó durante 30 min a 27 °C. El sólido precipitado se aisló por filtración y después se secó al vacío para proporcionar (S)-N-(1-((3P)-7-bromo-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 en forma de un sólido de color amarillo claro, 550 mg (68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 10,02-9,85$  (m, 1H), 9,17-9,10 (m, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,3$  Hz,

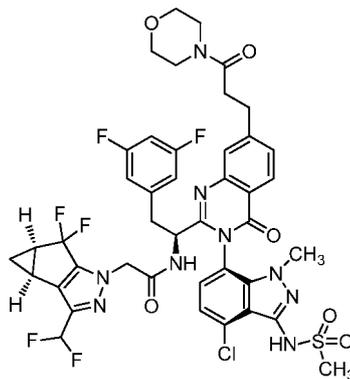
40

45

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 %.

5

*Preparación del ejemplo 1: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-morfolin-3-oxopropil)-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

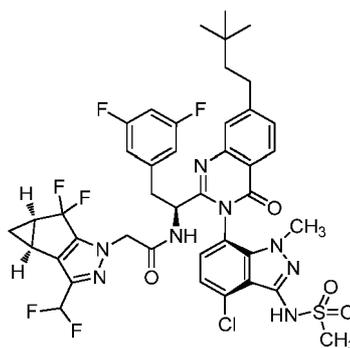
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E usando trifluoro(3-morfolin-3-oxopropil)borato de potasio como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-morfolin-3-oxopropil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)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 el método C de LCMS: tiempo de retención = 1,24 min.; ion observado = 948,7 (M+H). RMN  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4$ , 500 MHz)  $\delta$  8,22 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,78 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz), 7,59 (dd, 1H,  $J = 1,6, 8,2$  Hz), 7,30 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 7,1-7,2 (m, 1H), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,62 (dd, 2H,  $J = 2,2, 8,2$  Hz), 6,70 (t, 1H,  $J = 54,7$  Hz), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,4-3,6 (m, 12H), 3,2-3,3 (m, 5H), 3,09 (dd, 2H,  $J = 9,2, 14,0$  Hz), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H,  $J = 3,9, 7,5, 11,3$  Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

15

20

*Preparación del ejemplo 2: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,3-dimetilbutil)-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



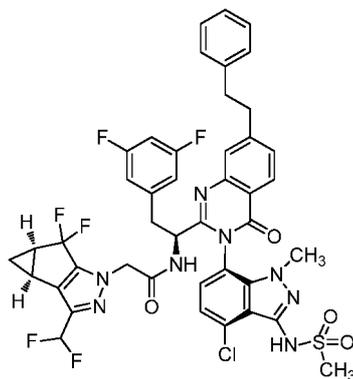
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E usando (3,3-dimetilbutil)trifluoroborato de potasio como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,3-dimetilbutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-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 el método C de LCMS: tiempo de retención = 1,62 min.; ion observado = 889,4 (M+H). RMN  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4$ , 500 MHz)  $\delta$  8,07 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H,  $J = 1,9, 8,2$  Hz), 7,06 (d a, 1H,  $J = 0,9$  Hz), 6,97 (d a, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,4-6,7 (m, 3H), 4,7-4,7 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 2H), 3,88 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 3,41 (s, 3H), 3,0-3,0 (m, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 0,9-1,0 (m, 8H), 0,8-0,8 (m, 3H), 0,5-0,5 (m, 2H)

30

35

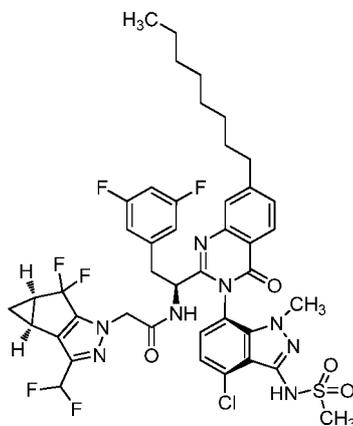
*Preparación del ejemplo 3: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-fenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida*

40

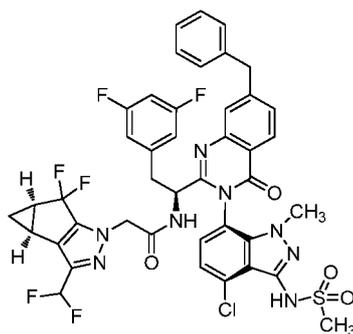


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E usando trifluoro(fenil)borato como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-fenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-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 el método A de LCMS: tiempo de retención = 2,81 min.; ion observado = 909,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,12 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,69 (t a, 1H, J = 54,7 Hz), 6,61 (dd a, 2H, J = 1,9, 8,2 Hz), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 3H), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 0,9-1,1 (m, 1H)

- 15 *Preparación del ejemplo 4: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-octil-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*

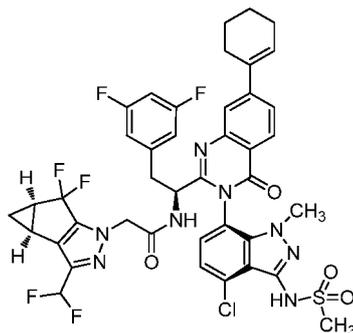


- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E usando trifluoro(octil)borato como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-octil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-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 el método A de LCMS: tiempo de retención = 3,21 min.; ion observado = 917,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,09 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,14 (d a, 1H, J = 7,9 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,50 (dd, 2H, J = 2,2, 7,9 Hz), 6,58 (t a, 1H, J = 54,7 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 3,47 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H, J = 9,1, 13,9 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,3-2,4 (m, 2H), 1,67 (t a, 2H, J = 7,1 Hz), 1,2-1,3 (m, 12H), 0,90 (dt, 1H, J = 1,9, 3,6 Hz), 0,8-0,8 (m, 3H)
- 30 *Preparación del ejemplo 5: N-((S)-1-(7-bencil-(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*



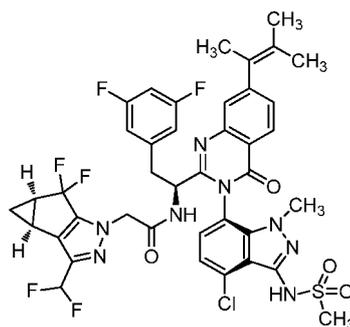
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E usando benciltrifluoroborato como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-(7-bencil-(3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando el método A de LCMS: tiempo de retención = 2,73 min.; ion observado = 895,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 2H), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,6-6,6 (m, 2H), 6,67 (t, 2H, J = 54,9 Hz), 4,5-4,6 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, J = 9,1, 14,2 Hz), 2,4-2,4 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

*Preparación del ejemplo 6: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclohex-1-en-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*



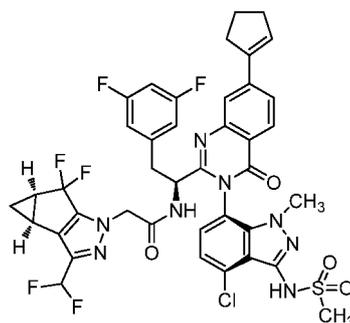
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclohex-1-en-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-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 el método C de LCMS: tiempo de retención = 1,57 min.; ion observado = 885,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,6-6,6 (m, 2H), 6,69 (t a, 1H, J = 54,7 Hz), 6,5-6,5 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,09 (dd, 1H, J = 9,2, 14,0 Hz), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 4H), 1,9-1,9 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,01 (td, 1H, J = 2,1, 3,6 Hz)

*Preparación del ejemplo 7: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilbut-2-en-2-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*



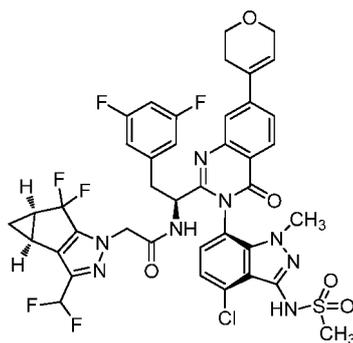
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general M usando ácido (3-metilbut-2-en-2-il)borónico como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilbut-2-en-2-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((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 el método E de LCMS: tiempo de retención = 1,99 min.; ion observado = 873,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,24 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,28 (d a, 1H, J = 8,6 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,69 (t a, 1H, J = 54,8 Hz), 6,62 (dd a, 2H, J = 2,1, 8,0 Hz), 4,54 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,2 (m, 3H), 3,09 (dd, 1H, J = 9,1, 13,9 Hz), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,1-2,1 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,70 (d, 3H, J = 1,2 Hz), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,0-1,0 (m, 1H)

Preparación del ejemplo 8: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclo-pent-1-en-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



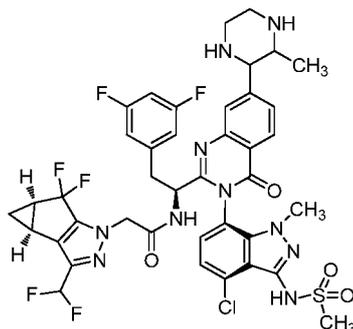
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 2-(ciclo-pent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclo-pent-1-en-1-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(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 el método E de LCMS: tiempo de retención = 1,97 min.; ion observado = 871,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,6-6,7 (m, 3H), 6,69 (t, 1H, J = 54,8 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H, J = 8,9, 14,0 Hz), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H, J = 4,0, 7,7, 11,3 Hz), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

Preparación del ejemplo 9: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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



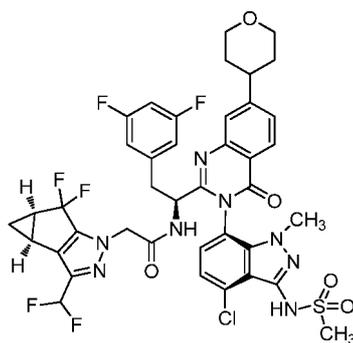
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando el método E de LCMS: tiempo de retención = 1,74 min.; ion observado = 887,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 10 6,69 (t a, 1H, J = 55,4 Hz), 6,6-6,6 (m, 3H), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 4,42 (c, 2H, J = 2,7 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,5-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H, J = 8,9, 14,0 Hz), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H, J = 4,0, 7,5, 11,1 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

15 *Preparación del ejemplo 10: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilpiperazin-2-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*



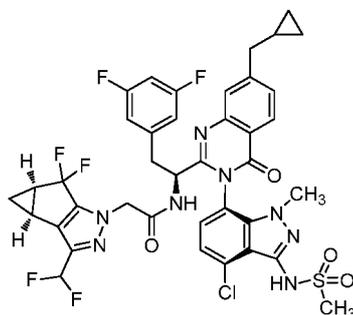
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilpiperazin-2-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como material de partida. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilpiperazin-2-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. La muestra se analizó usando el método F de LCMS: tiempo de retención = 0,922 min.; ion observado = 903,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 5,7, 7,7 Hz), 7,1-7,2 (m, 1H), 6,79 (d a, 1H, J = 3,0 Hz), 6,69 (t a, 1H, J = 54,7 Hz), 6,63 (dd, 2H, J = 1,9, 7,9 Hz), 4,9-5,0 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,5-4,5 (m, 2H), 4,42 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,47 (td, 1H, J = 1,6, 3,4 Hz), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 3,1-3,2 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,15 (dd, 3H, J = 4,8, 6,9 Hz), 1,00 (dd a, 1H, J = 2,4, 4,2 Hz)

35 *Preparación del ejemplo 11: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-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*



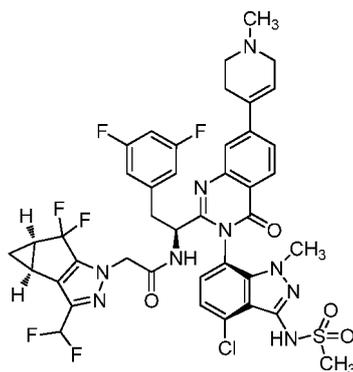
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como material de partida. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,36 min.; ion observado = 889,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,24 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,62 (dd, 2H, J = 2,2, 8,2 Hz), 6,69 (t a, 1H, J = 54,8 Hz), 4,54 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,1-3,1 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H, J = 3,9, 7,7, 11,4 Hz), 1,9-2,0 (m, 4H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

Preparación del ejemplo 12: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclopropilmetil)-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



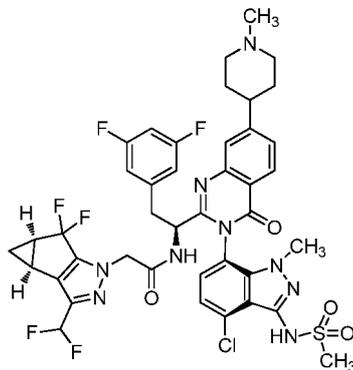
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general E usando (ciclopropilmetil)trifluoroborato como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,49 min.; ion observado = 859,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,29 (d a, 1H, J = 8,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,69 (t a, 1H, J = 54,8 Hz), 6,62 (dd a, 2H, J = 2,2, 8,2 Hz), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 3,59 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,09 (dd, 1H, J = 9,2, 14,0 Hz), 2,81 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,43 (dt, 2H, J = 4,0, 7,7 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,15 (s, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H), 0,6-0,7 (m, 2H), 0,3-0,4 (m, 2H)

Preparación del ejemplo 13: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-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



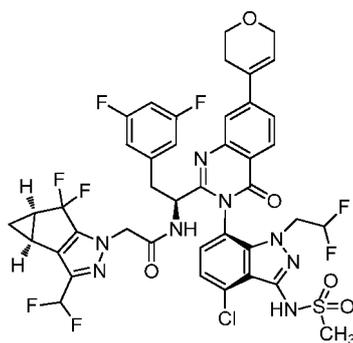
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 0,95 min.; ion observado = 900,5 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,5-6,8 (m, 5H), 4,8-4,9 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, J = 9,2, 14,0 Hz), 2,96 (s a, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (td, 2H, J = 3,8, 7,7 Hz), 1,37 (d a, 1H, J = 5,7 Hz), 1,01 (dd a, 1H, J = 1,8, 3,3 Hz)

15 *Preparación del ejemplo 14: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1-metil-piperidin-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*



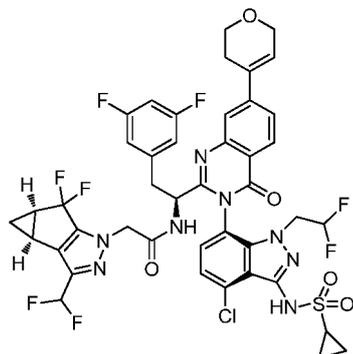
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como material de partida. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1-metilpiperidin-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 0,95 min.; ion observado = 902,6 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,27 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,80 (d a, 1H, J = 2,7 Hz), 6,69 (t, 1H, J = 54,7 Hz), 6,63 (dd, 2H, J = 2,2, 8,2 Hz), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,6-3,6 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 3H), 3,2-3,3 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 5H), 2,79 (s, 3H), 2,44 (td, 2H, J = 3,7, 7,5 Hz), 2,20 (d a, 2H, J = 13,4 Hz), 2,07 (s a, 2H), 1,37 (d a, 1H, J = 5,4 Hz), 1,01 (dd a, 1H, J = 1,8, 3,6 Hz)

35 *Preparación del ejemplo 15: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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*



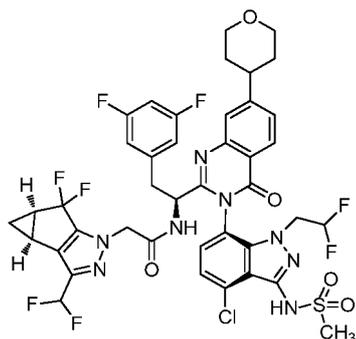
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general P usando 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,387 min.; ion observado = 937,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,5-6,8 (m, 5H), 6,00 (d a, 1H, J = 8,3 Hz), 6,00 (t, 1H, J = 55,4 Hz), 4,72 (dd, 1H, J = 5,1, 9,2 Hz), 4,5-4,6 (m, 2H), 4,4-4,4 (m, 2H), 4,01 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,91 (s a, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H, J = 9,2, 14,0 Hz), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,42 (ddd, 2H, J = 4,0, 7,7, 11,2 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 0,99 (dt, 1H, J = 1,8, 3,7 Hz)

15 *Preparación del ejemplo 16: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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*



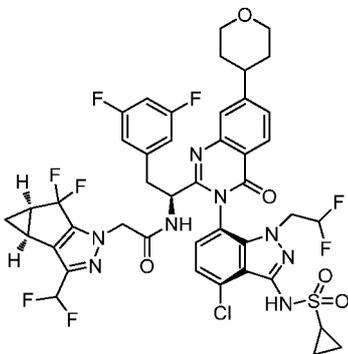
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general P usando 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,419 min.; ion observado = 961,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,2-8,2 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,2-7,2 (m, 1H), 6,5-6,8 (m, 4H), 5,8-6,1 (m, 1H), 4,71 (dd, 1H, J = 5,1, 9,2 Hz), 4,5-4,7 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 3H), 3,9-4,1 (m, 3H), 3,34 (d, 1H, J = 19,1 Hz), 3,26 (s a, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 2,8-2,9 (m, 1H), 2,7-2,7 (m, 2H), 2,41 (td, 2H, J = 3,8, 7,9 Hz), 1,34 (d a, 1H, J = 6,0 Hz), 1,0-1,1 (m, 2H), 0,9-1,0 (m, 3H)

30 *Preparación del ejemplo 17: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-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*



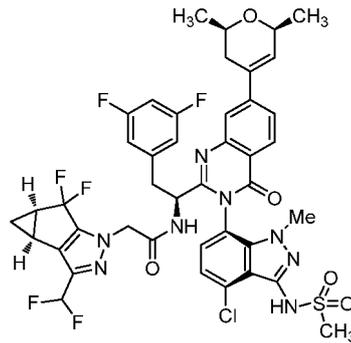
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como material de partida. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-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-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,38 min.; ion observado = 939,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) desplazamiento 8,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 1,6, 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,5-6,8 (m, 4H), 5,8-6,1 (m, 1H), 4,71 (dd, 1H, J = 5,1, 8,9 Hz), 4,5-4,6 (m, 2H), 4,33 (s a, 1H), 4,12 (td, 2H, J = 2,8, 11,0 Hz), 3,88 (d a, 1H, J = 14,9 Hz), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,2-3,2 (m, 3H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,42 (ddd, 2H, J = 3,7, 7,6, 11,3 Hz), 1,9-2,0 (m, 4H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,0-1,0 (m, 1H)

Preparación del ejemplo 18: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida



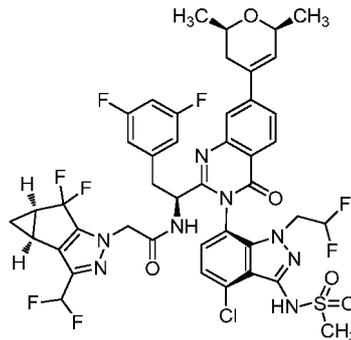
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida como material de partida. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-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-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,41 min.; ion observado = 965,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,8-7,8 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,5-6,8 (m, 3H), 5,9-6,2 (m, 1H), 4,8-4,8 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H, J = 4,9, 9,1 Hz), 4,6-4,7 (m, 3H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,14 (td, 2H, J = 2,8, 11,1 Hz), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,9-2,9 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 3H), 1,3-1,4 (m, 1H), 1,1-1,1 (m, 2H), 0,9-1,1 (m, 3H)

Preparación del ejemplo 19: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando trifluorometanosulfonato de (2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,47 min.; ion observado = 915,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) desplazamiento 8,22 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,7, 7,7 Hz), 10 7,15 (dd, 1H, J = 7,7, 10,1 Hz), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,68 (t a, 1H, J = 54,7 Hz), 6,6-6,6 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,8-4,8 (m, 2H), 4,5-4,5 (m, 3H), 3,8-3,9 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 3H), 1,3-1,4 (m, 8H), 0,99 (d a, 1H, J = 3,6 Hz)

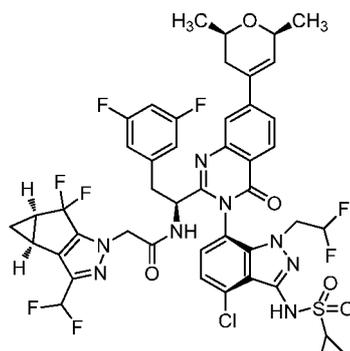
- 15 *Preparación del ejemplo 20: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida*



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general K usando trifluorometanosulfonato de (2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,49 min.; ion observado = 965,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,8, 3,9 Hz), 7,79 (td, 1H, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 2,4, 7,7 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 7,9, 11,2 Hz), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,67 (t a, 1H, J = 54,5 Hz), 6,5-6,6 (m, 2H), 25 6,45 (s, 1H), 5,9-6,1 (m, 1H), 4,71 (td, 1H, J = 4,8, 9,2 Hz), 4,5-4,6 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 3H), 1,3-1,4 (m, 8H), 1,29 (s a, 1H), 0,99 (ddd, 1H, J = 2,4, 3,8, 5,7 Hz)

- 30 *Preparación del ejemplo 21: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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*

35

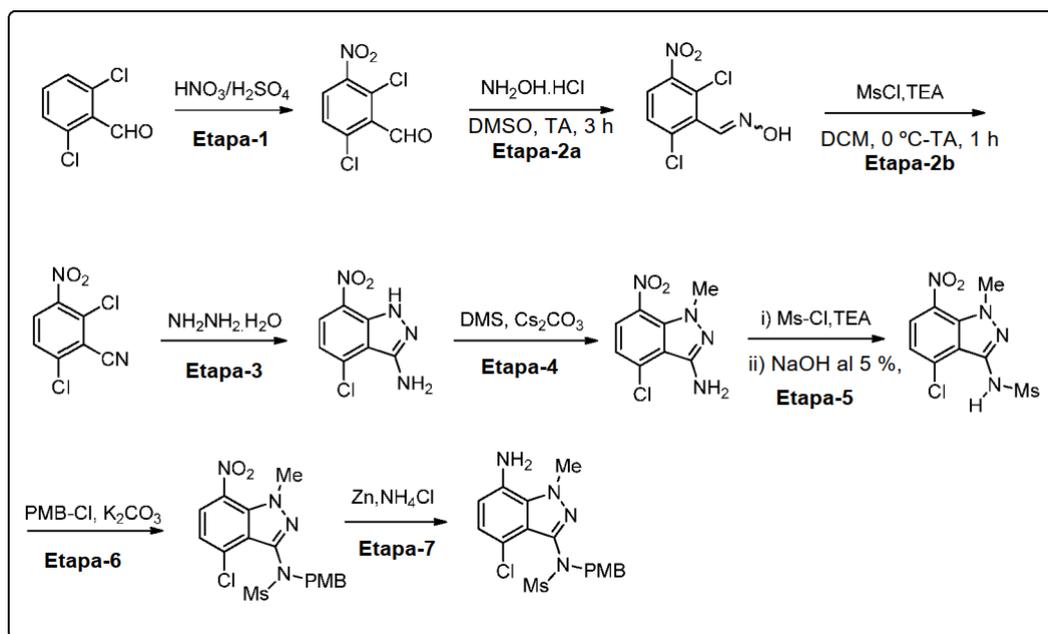


- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general K usando trifluorometanosulfonato de (2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo como reactivo de acoplamiento. El experimento proporcionó el
- 5 compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-di-hidro-2H-piran-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,52 min.; ion observado = 989,6 (M-H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,8, 3,6 Hz), 7,79 (td, 1H, J = 1,5, 8,6 Hz), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 7,7, 11,3 Hz), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,67 (t a, 1H, J = 54,8 Hz), 6,67 (t a, 1H, J = 54,8 Hz), 6,5-6,6 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,8-6,1 (m, 1H), 4,7-4,7 (m, 1H), 4,5-4,7 (m, 2H), 4,5-4,5 (m, 1H), 4,34 (dd a, 1H, J = 3,0, 12,8 Hz), 3,90 (tdd, 2H, J = 3,1, 6,4, 9,8 Hz), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,03 (ddd, 1H, J = 1,3, 9,3, 14,1 Hz), 2,9-2,9 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 3H), 1,3-1,4 (m, 7H), 1,0-1,1 (m, 2H), 0,9-1,0 (m, 3H)
- 10
- 15 Preparación alternativa de N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

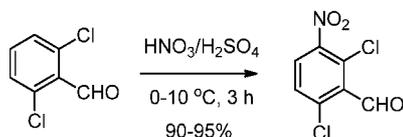


## Esquema de síntesis:

20



## Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído



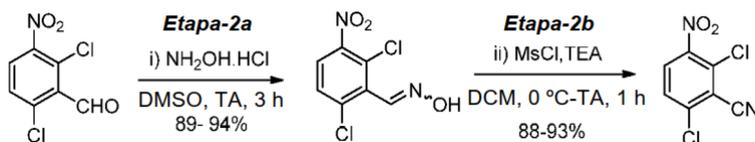
5

A una solución de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (5,63 l, 4,5 V) en un matraz de fondo redondo de 0-5 °C se le añadió 2,6-diclorobenzaldehído (1,25 kg, 7,10 mol, 1,0 eq.) en porciones a menos de 15 °C. La masa de reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min. Una solución de mezcla de nitración recién preparada [Preparada a partir de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (0,425 l, 0,34 V) y  $\text{HNO}_3$  al 70 % (0,85 kg, 13,49 mol, 1,30 eq.) a 0 °C] se añadió a la mezcla de reacción anterior a menos de 10 °C **[Nota: la reacción es ligeramente exotérmica (3-6 °C); de modo que la adición es preferentemente a baja temperatura]**. La mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C durante 2-3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), se inactivó con agua enfriada con hielo (18,75 l, 15 V) a menos de 25 °C. Después, la masa de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los sólidos se aislaron por filtración y después se lavaron con agua (2,5 l, 2,0 V). Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido en bruto húmedo se secó inicialmente en atmósfera de aire; después en un horno de aire caliente a 50-55 °C durante 10-12 h (hasta que el contenido de humedad no es más del 5,0 %) para obtener el producto del título seco, 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído (1,44 kg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,44 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

10

15

## 20 Etapa 2: Preparación de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo



25

(Etapa 2a) A una solución de DMSO (5,9 l, 5,0 V) en un matraz de fondo redondo se le añadió 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído (1,17 kg, 5,31 mol, 1,0 eq.) a temperatura ambiente. Después de estar en agitación durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,63 kg, 9,04 mol, 1,70 eq.) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la masa de reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo (18,0 l, 15,0 V) añadida a una velocidad suficiente para mantener la temperatura por debajo de 30 °C (Observación: se formaron sólidos tras la 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, proporción 1:1). Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó inicialmente al aire y después se secó finalmente en un horno de aire caliente a 50-55 °C durante 10-12 h (hasta que el contenido de humedad no fue más del 1,0 %) para obtener el producto diana seco, 2,6-dicloro-3-nitrobenzaldehído oxima (1,22 kg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto (que contiene el 10-20 % de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo) se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

30

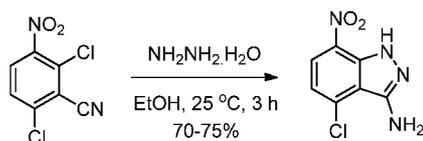
35

(Etapa 2b) A una solución en agitación de la oxima en bruto (preparación descrita anteriormente, 1,13 kg, 4,80 mol, 1,0 eq.) en DCM (9,04 l, 8,0 V) a 0-5 °C se le añadió trietilamina ("TEA", 1,02 kg, 10,09 mol, 2,1 eq.). Después de estar en agitación durante 5 min, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,60 kg, 5,29 mol, 1,1 eq.) (Observación: se nota una exotermia durante la adición) lentamente a 15 °C. Después, la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-45 min. Después de que se completara la reacción (el progreso de la reacción se controló 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; y se concentraron al vacío. Los sólidos en bruto 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) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

40

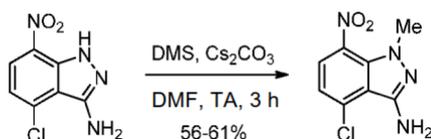
45

## 50 Etapa 3: Preparación de 4-cloro-7-nitro-177-indazol-3-amina



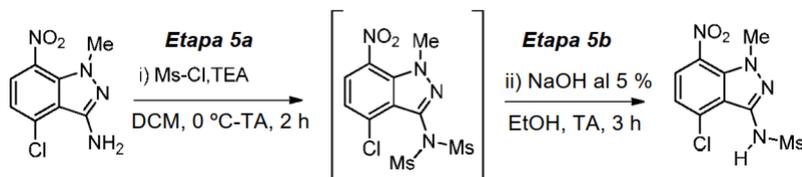
A una solución en agitación de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (750,0 g, 3,45 mol, 1,0 eq.) en etanol (7,5 l, 10,0 V) a 15-20 °C se le añadió lentamente hidrato de hidrazina (519,0 g, 10,36 mol, 3,0 eq.) mientras se mantenía la masa de reacción por debajo de 25 °C (Observación: la adición es ligeramente exotérmica y la formación de sólido comenzará después de la adición). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 3 h (Observación: la cantidad de sólidos aumentará durante este tiempo). Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (7,5 l, 10,0 V) y se siguió agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y después se lavaron con agua (2,25 l, 3,0 V). El sólido húmedo se lavó con una mezcla de proporción 1:1 de acetona (1,875 l, 2,5 V) y hexanos (1,875 l, 2,5 V). Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó finalmente en un horno de aire caliente durante 7-8 h a 50 °C (hasta que el contenido de humedad no fue más del 1,5 %) para obtener el producto en bruto, 4-cloro-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (549,0 g, 75 % de rendimiento) en forma de un bloque de color rojo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,36 (s a, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,73 (s a, 2H).

#### Etapas 4: Preparación de 4-cloro-1-metil-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina



A una solución en agitación de 4-cloro-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (500 g, 0,42 mol, 1,0 eq.) en DMF (5,0 l, 10,0 V) a 5-10 °C se le añadió lentamente carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (1,91 kg, 5,88 mol, 2,5 eq.) mientras se mantenía la masa de reacción por debajo de 10 °C. Después de estar en agitación durante 5-10 min, se añadió sulfato de dimetilo (326,3 g, 2,59 mol, 1,1 eq.) mientras se mantenía la masa de reacción por debajo de 10 °C (Nota: es preferible la adición lenta para obtener una regioselectividad más favorable). Después, la temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y la agitación continuó otras 2 h a la misma temperatura. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la masa de reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo (15,0 l, 30,0 V) y la mezcla resultante se agitó después durante 6-8 h a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y después 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). Se eliminó el agua residual 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 no es más del 1,0 %). El material aislado, 4-cloro-1-metil-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (319,0 g, 60 % de rendimiento), se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 3,96 (s, 3H).

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



(Etapa 5a) A una solución de 4-cloro-1-metil-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (625,0 g, 2,76 mol, 1,0 eq.) en DCM (6,25 l, 10,0 V) a 0-5 °C se le añadió trietilamina (TEA) (837,0 g, 8,27 mol, 3,0 eq.); seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (20,60 g, 0,165 mol, 0,06 eq.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, después se añadió cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (790,0 g, 6,89 mol, 2,5 eq.) lentamente mientras se mantenía la masa de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5-2,0 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (6,25 l, 10,0 V) y después 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener los sólidos en bruto. Los sólidos se trituraron con hexanos (1,25 l, 2,0 V) a temperatura ambiente para obtener el producto intermedio, *N*-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)-

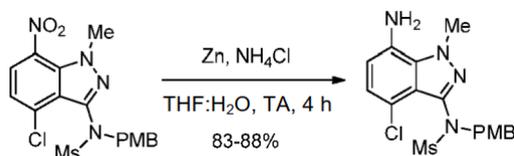
N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida, que se usó directamente en la etapa siguiente. (ii) A una solución en agitación de N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida (preparada anteriormente) en etanol (10,5 l, 20,0 V) a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución ac. al 5 % de NaOH (4,38 l, 7,0 V) [Nota: se prefiere la adición lenta mediante un embudo de goteo]. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC) [Preparación de la muestra para el análisis TLC: ~1,0 ml de muestra se acidificó con HCl ac. 2,0 N para alcanzar el pH: 2-3, se extrajo con acetato de etilo y se analizó la capa orgánica mediante TLC], la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl ac. 2,0 N (3,13 l, 5,0 V) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10 °C [Nota: la precipitación sucedió después de la adición del HCl y aumentó con la agitación]. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5-2,0 h. Los sólidos obtenidos se aislaron por filtración y después se lavaron con agua (1,25 l, 2,0 V); seguido de lavado con hexanos (1,25 l, 2,0 V). Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 60-90 min. El sólido húmedo se secó en un horno de aire caliente durante 50 °C durante 6-7 h (hasta que el contenido de humedad es menos del 1,0 %) para obtener el producto en seco, N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (640,0 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,32 (s, a, 1H), 7,17 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

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



A una mezcla de N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (635,0 g, 2,08 mol, 1,0 eq.) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (359,0 g, 2,30 mol, 1,1 eq.) en DMF (6,35 l, 10,0 V) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (374,7 g, 2,70 mol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (19,05 l, 30,0 V) [Nota: se prefiere la inactivación lenta con agitación vigorosa para evitar la formación de grumos a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con agua (1,90 l, 3,0 V); después los sólidos se lavaron con hexanos (1,27 l, 2,0 V). Se eliminó el agua residual 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 añadió carbón (63,5 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y después se agitó durante 30-45 min. a esa temperatura. La mezcla se filtró mientras seguía caliente (40-50 °C) a través de un lecho de Celite y el lecho de Celite se extrajo después con acetato de etilo (3,17 l, 5,0 V). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad a presión reducida a menos de 50 °C. Se añadió acetato de etilo (0,635 l, 1,0 V) a los sólidos a temperatura ambiente. El sólido en suspensión resultante se agitó durante 30 min. Los sólidos se aislaron por filtración y después se lavaron con hexanos (1,27 l, 2,0 V). Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 45-60 min. para proporcionar el producto N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (705,0 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

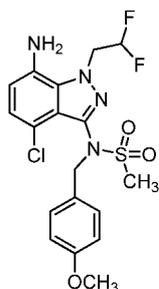
Etapa 7: Preparación de N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida



A una suspensión en agitación de cinc en polvo (540,0 g, 8,23 mol, 10,0 eq.) en una mezcla de THF (3,50 l, 10,0 V) y agua (7,0 l, 20,0 V) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl) (449,0 g, 8,23 mol, 10,0 eq.). A la mezcla se le añadió N-(4-cloro-1-metil-7-nitro-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (350 g, 0,823 mol, 1,0 eq.) en THF (7,0 l, 20,0 V). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC/HPLC durante el 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 un lecho de Celite lavando con acetato de etilo (1,75 l, 5,0 V). El filtrado bifásico se recogió 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron al vacío para proporcionar un sólido en bruto. Al producto en bruto se le añadió MTBE (3,25 l, 10 V) y la suspensión se agitó durante 30 min a temperatura

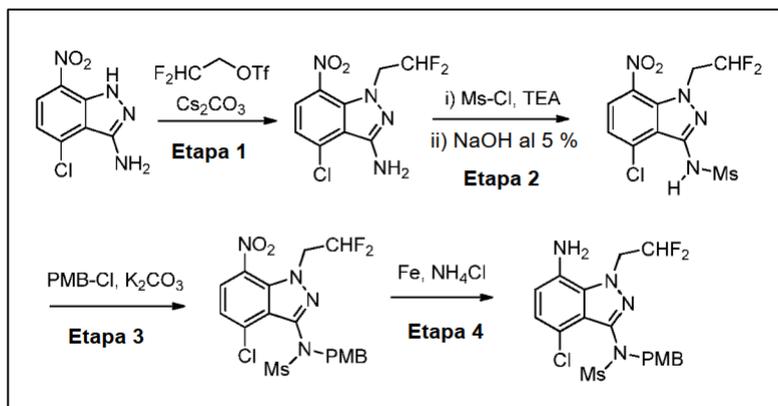
ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración. Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 30-45 min. El producto en bruto se secó en un horno de aire caliente (50 °C) durante 2 h para proporcionar el producto del título, *N*-(7-amino-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (276,0 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

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



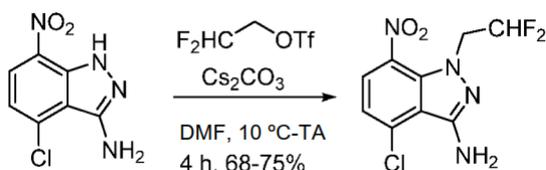
10

Esquema de síntesis:



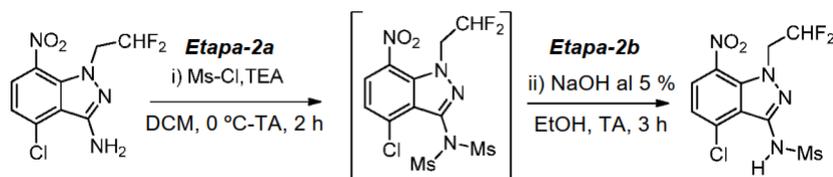
15

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



20 A una solución en agitación de 4-cloro-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (180 g, 0,85 mol, 1,0 eq.) en DMF (1,8 l, 10,0 V) a 10-15 °C se le añadió carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (551 g, 1,70 mol, 2,0 eq.) a una velocidad necesaria para mantener la masa de reacción por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 5-10 min, después, a la mezcla en agitación a 10-15 °C se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (133 ml, 0,93 mol, 1,1 eq.) a una velocidad necesaria para mantener la masa de reacción por debajo de 20 °C (Nota: es preferible la adición lenta para obtener una regioselectividad más favorable). La masa de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la masa de reacción se inactivó 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 por filtración y después se lavaron con agua (540 ml, 3,0 V). El sólido húmedo se lavó con hexanos (0,9 l, 5,0 V). Se eliminó el agua residual 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 menos del 1,0 %). El material aislado, 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (160 g, 71 % de rendimiento), se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (tt, *J*<sub>1</sub> = 3,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,7 Hz, 1H), 4,76-4,84 (m, 4H).

30

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

5

Etapa 2a: A una solución de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (170,0 g, 0,96 mol, 1,0 eq.) en DCM (1,7 l, 10,0 V) a 0-5 °C se le añadió trietilamina (264 ml, 2,88 mol, 3,0 eq.), seguido de 4-dimetilaminopiridina (3,4 g, 0,048 mol, 0,05 eq.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, después se añadió cloruro de metanosulfonyl (120 ml, 2,4 mol, 2,5 eq.) lentamente mientras se mantenía la masa de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5-2,0 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se diluyó con agua (1,7 l, 10,0 V) y después 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 al 10 % de salmuera (340 ml, 2,0 V), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido en bruto. 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-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida que se usó directamente en la etapa siguiente.

10

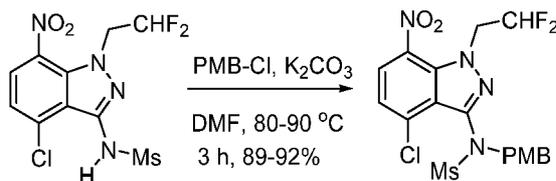
15

Etapa 2b: A una solución en agitación de *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida (completamente del material preparado anteriormente) en etanol (1,7 l, 10,0 V) a temperatura ambiente se le añadió lentamente solución ac. al 5 % de NaOH (1,19 l, 7,0 V) [Nota: se prefiere la adición lenta mediante un embudo de goteo]. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después de que se completara la reacción [Preparación de la muestra para el análisis TLC: una alícuota de la solución de reacción (~1 ml) se acidificó con HCl ac. 2,0 N para alcanzar el pH 2-3; después 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 ac. 2,0 N (~850 ml, 5,0 V) a menos de 10 °C [Nota: la precipitación sucedió después de la adición del HCl y los sólidos aumentaron gradualmente con la agitación]. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5-2,0 h. Los sólidos obtenidos se aislaron por filtración y después se lavaron con agua (340 ml, 2,0 V); seguido de lavado con hexanos (340 ml, 2,0 V). Se eliminó el agua residual 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 menos del 1,0 %) para proporcionar el producto en bruto, *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida (170,0 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,15 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,04 (tt,  $J_1 = 3,7$  Hz,  $J_2 = 7,9$  Hz, 1H), 5,02 (td,  $J_1 = 3,9$  Hz,  $J_2 = 14,3$  Hz, 2H), 3,42 (s, 4H).

20

25

30

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

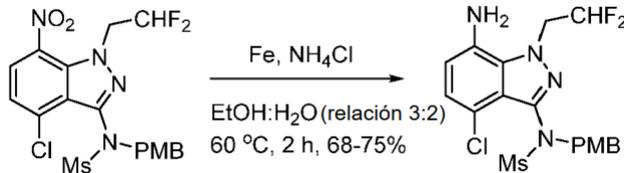
40

A una mezcla de *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)metanosulfonamida (160,0 g, 0,45 mol, 1,0 eq.) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (67,6 ml, 0,5 mol, 1,1 eq.) en DMF (1,6 l, 10,0 V) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (93,8 g, 0,59 mol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (4,8 l, 60,0 V) [Nota: se prefiere la inactivación lenta con agitación vigorosa para evitar la formación de grumos a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con agua (480 ml, 3,0 V); después los sólidos se lavaron con hexanos (320 ml, 2,0 V). Se eliminó el agua residual 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 añadió carbón (16,0 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y después se agitó durante 30-45 min. a esa temperatura. La mezcla se filtró mientras seguía caliente (40-50 °C) a través de un lecho de Celite y el lecho de Celite se extrajo después con acetato de etilo (800 ml, 5,0 V). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad a presión reducida a menos de 50 °C. A los sólidos resultantes a temperatura ambiente se les añadió acetato de etilo (160 ml, 1,0 V). La suspensión se agitó durante 30 min. Los sólidos se aislaron por filtración y después se lavaron con hexanos (320 ml, 2,0 V). Se eliminó el agua residual de los sólidos manteniendo la filtración al vacío durante 45-60 min. para proporcionar el producto *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida

50

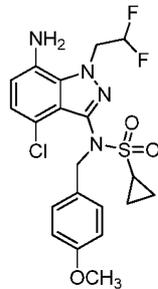
(180,0 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,01 (tt, *J*<sub>1</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,9 Hz, 1H), 5,12-4,78 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

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



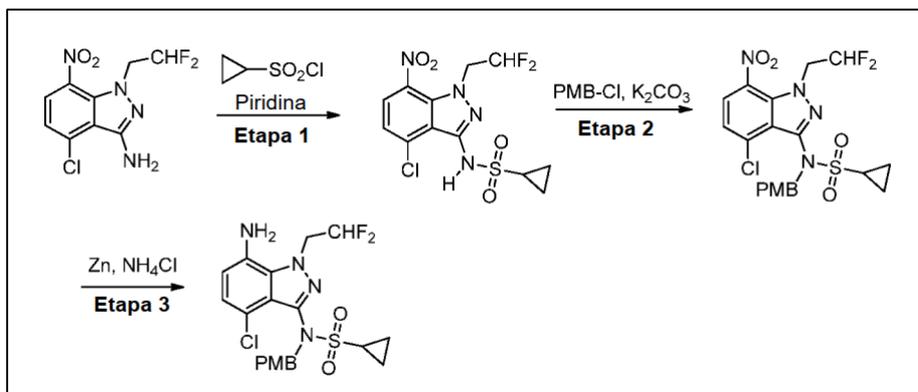
10 A una suspensión en agitación de polvo de hierro (76,5 g, 1,37 mol, 5,0 eq.) en una mezcla de EtOH (650 ml, 5,0 V) y agua (780 ml, 6,0 V) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de amonio (118,0 g, 2,18 mol, 8,0 eq.). A la mezcla se le añadió *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (130 g, 0,27 mol, 1,0 eq.) en EtOH (520 ml, 4,0 V). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y después se agitó durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC/HPLC durante el 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 un lecho de Celite y el lecho de Celite se extrajo después con acetato de etilo (650 ml, 5,0 V). El filtrado bifásico se separó y la fase orgánica se reservó mientras que 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron al vacío para proporcionar un sólido en bruto. Al producto en bruto se le añadió MTBE (650 ml, 5,0 V) y la suspensión se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración. Se eliminó el agua residual 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 proporcionar el compuesto del título *N*-(7-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (100,0 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, *J*<sub>1</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,7 Hz, 1H), 4,98-4,69 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

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

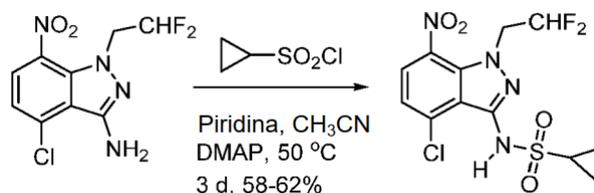


30

Esquema de síntesis:



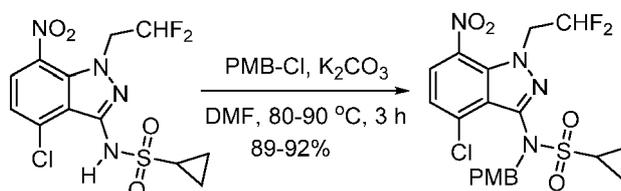
Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida



5

A una solución en agitación de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-amina (150,0 g, 0,54 mol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (600 ml, 4,0 V) a temperatura ambiente se le añadió piridina (600 ml, 4,0 V), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (30,0 g, 0,27 mol, 0,5 eq.). La masa de reacción se agitó durante 5-10 min, después se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (114 ml, 1,08 mol, 2,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y después se agitó a esa temperatura durante 3 días. Después de que se completara la reacción (controlada 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), después 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 ac. 1,0 N (600 ml, 4,0 V), seguido de solución al 10 % de salmuera (1,5 l, 10,0 V). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (124,0 g, 61 %) en forma de un líquido viscoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,04 (tt, *J*<sub>1</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,7 Hz, 1H), 5,05 (td, *J*<sub>1</sub> = 3,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,4 Hz, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

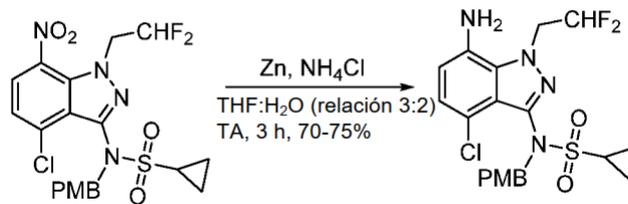
20 Etapa 2: Preparación de *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida



25 A una mezcla de *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)ciclopropanosulfonamida (100,0 g, 0,20 mol, 1,0 eq.) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (39,2 ml, 0,22 mol, 1,1 eq.) en DMF (1,0 l, 10,0 V) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (128 g, 0,33 mol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (3,0 l, 30,0 V) [Nota: se prefiere la inactivación lenta con agitación vigorosa para evitar la formación de grumos a medida que el producto precipita]. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con agua (300 ml, 3,0 V); después los sólidos se lavaron con hexanos (300 ml, 3,0 V). Se eliminó el agua residual 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 añadió carbón (10,0 g). La mezcla se calentó a 60-70 °C y después se agitó durante 30-45 minutos a esa temperatura. La mezcla se filtró mientras seguía caliente (40-50 °C) a través de un lecho de Celite y el lecho de Celite se extrajo con acetato de etilo (500 ml, 5,0 V). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad a presión reducida a menos de 50 °C para proporcionar *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1*H*-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (122,0 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, *J*<sub>1</sub> = 3,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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).

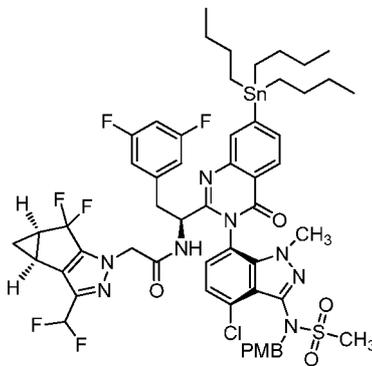
40

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



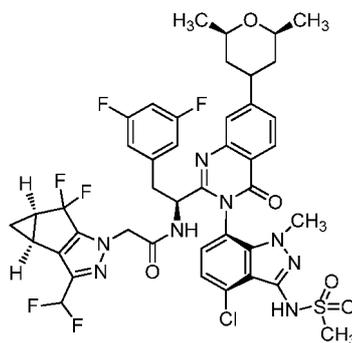
5 A una suspensión en agitación de cinc en polvo (156,0 g, 2,4 mol, 10,0 eq.) en una mezcla de THF (1,2 l, 10,0 V) y agua (2,4 l, 20,0 V) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de amonio (129,0 g, 2,40 mol, 10,0 eq.). A la mezcla se le añadió *N*-(4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-1H-indazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (120 g, 0,2 mol, 1,0 eq.) en THF (2,4 l, 20,0 V). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC/HPLC durante el 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 el lecho de Celite se extrajo con acetato de etilo (600 ml, 5,0 V). El filtrado bifásico se separó y la fase orgánica se reservó mientras que la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 ml, 5,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución al 10 % de salmuera (1,2 l, 10 V), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío para proporcionar un sólido en bruto. Al producto en bruto se le añadió MTBE (600 ml, 5,0 V) y la suspensión se agitó durante 30-45 min. a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración y después se eliminó el agua residual 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 proporcionar 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) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, *J*<sub>1</sub> = 3,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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).

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



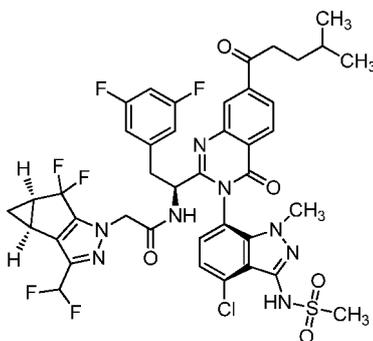
25 Una solución de *N*-((*S*)-1-(7-bromo-3-(4-cloro-3-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida (1,1 g, 1,095 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestanano (0,763 g, 1,314 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,077 g, 0,110 mmol) en tolueno (12 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Al filtrado se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5-50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar *N*-((*S*)-1-((3*P*)-3-(4-cloro-3-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(tributylestanil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida (750 mg, 0,618 mmol, 56,4 % de rendimiento). LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 1215,25

40 Preparación del ejemplo 22: *N*-((1*S*)-1-((3*P*)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida.



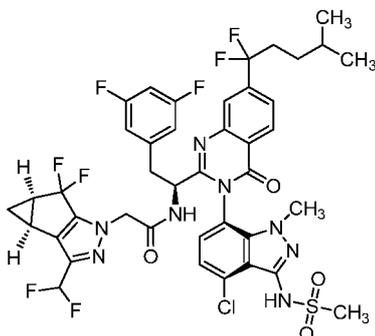
5 A una solución desgasificada (breve evacuación al vacío vuelto a llenar con Ar, repetido 3 veces) de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (Ejemplo 19, 25 mg, 0,027 mmol) en metanol (0,6 ml) y ácido acético (0,6 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (14,5 mg, 0,014 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y después se cargó con H<sub>2</sub> (g) mediante un globo. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en atmósfera de presión de globo de H<sub>2</sub> (g). La atmósfera se reemplazó con Ar (g) y después a la mezcla se le añadió Celite. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se extrajo con DCM. El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC. El experimento proporcionó el compuesto del título, N-((1S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,5 min.; ion observado = 917,4 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 1,6, 8,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,67 (t a, 1H, J = 54,7 Hz), 6,59 (dd a, 2H, J = 2,1, 8,0 Hz), 4,8-4,9 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 3,73 (ddd, 2H, J = 1,8, 6,1, 10,9 Hz), 3,5-3,6 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,2 (m, 3H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,4-2,4 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,45 (d a, 2H, J = 10,7 Hz), 1,34 (s, 1H), 1,27 (d, 5H, J = 6,3 Hz), 1,21 (dd a, 1H, J = 4,3, 6,1 Hz), 0,99 (dd a, 1H, J = 1,9, 3,4 Hz)

25 Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metilpentanoil)-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



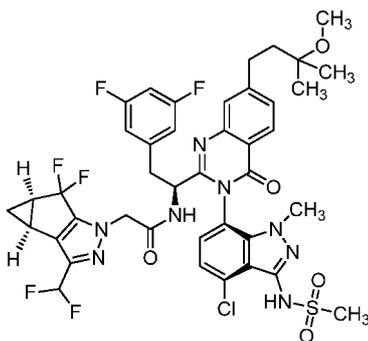
30 A una solución de cloruro de 4-metilpentanoílo (16,63 mg, 0,124 mmol) en tolueno (1,5 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,67 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 10 min. A la mezcla se le añadió una solución de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metilpentanoil)-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 (150 mg, 0,124 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5-40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metilpentanoil)-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, 0,024 mmol, 19,78 % de rendimiento). LCMS (M+H) = 1023,25

40 Preparación del ejemplo 23: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1,1-difluoro-4-metilpentil)-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 N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(4-metilpentanoil)-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, 0,024 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (0,75 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió DAST (0,097 ml, 0,733 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temp. ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y TFA (1 ml) y a la solución se le añadió ácido triflico (0,05 ml). La solución se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metil-sulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(1,1-difluoro-4-metilpentil)-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 el método B de LCMS: tiempo de retención = 3,45 min.; ion observado = 925,1 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,34 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,19 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,49, 1,64 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,51-6,80 (m, 4H), 4,82 (dd, J = 9,69, 4,92 Hz, 1H), 4,46-4,57 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 14,01, 9,54 Hz, 1H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,32-1,37 (m, 1H), 0,96-1,01 (m, 1H)

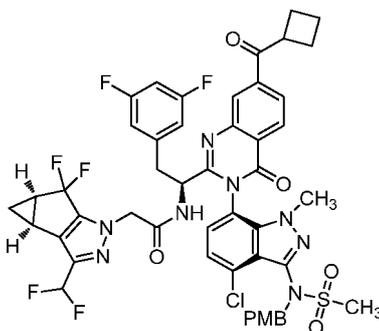
20 Preparación del ejemplo 24: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxi-3-metilbutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4] ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



25 A un vial cargado con N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxi-3-metilbutil)-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), 3-metoxi-3-metilbut-1-ino (6,66 mg, 0,068 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) y trietilamina (0,024 ml, 0,170 mmol) se le añadió yoduro de cobre (I) (1,077 mg, 5,66 μmol) seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,97 mg, 5,66 μmol). La mezcla se desgasificó (breve a alto vacío, después vuelto a llenar con Ar) y después se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el producto intermedio purificado N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-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. Este material se disolvió en metanol (1,0 ml) y a la solución se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (12,04 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de presión de globo de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se purgó con Ar y después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxi-3-metilbutil)-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-

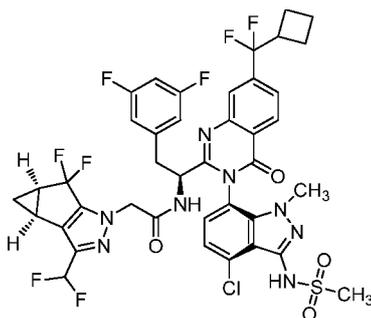
c]pirazol-1-il)acetamida. La muestra se analizó usando el método B de LCMS: tiempo de retención = 3,31 min.; ion observado = 905,15 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,08 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,19 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,20, 1,64 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,75 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,75 Hz, 1 H), 6,43-6,71 (m, 4H), 4,37-4,49 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 13,71, 8,94 Hz, 1H), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 0,86-0,94 (m, 1H).

Preparación de N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclobutanocarbonil)-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



A una solución de cloruro de ciclobutanocarbonilo (9,76 mg, 0,082 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,78 mg, 8,23 μmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 10 min. A la mezcla se le añadió una solución de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(tributilstannil)-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 (100 mg, 0,082 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5-40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclobutanocarbonil)-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, 0,025 mmol, 30,1 % de rendimiento). LCMS (M+H) = 1007,15

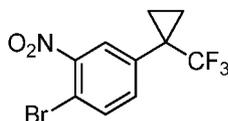
Preparación del ejemplo 25: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclobutildifluorometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



A una solución de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclobutanocarbonil)-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, 0,025 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (0,75 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió DAST (0,098 ml, 0,744 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temp. ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y TFA (1 ml) y a la solución se le añadió ácido trifluoroacético (0,05 ml). La solución se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y después se sometió a purificación mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título, N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-7-(ciclobutildifluorometil)-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 el método F de LCMS: tiempo de retención = 1,57 min.; ion observado = 909,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,34 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,19 Hz, 1 H), 7,71 (dd,

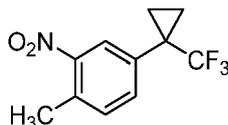
J = 8,49, 1,64 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,51-6,80 (m, 4H), 4,82 (dd, J = 9,69, 4,92 Hz, 1H), 4,46-4,57 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 14,01, 9,54 Hz, 1H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,32-1,37 (m, 1H), 0,96-1,01 (m, 1H)

5 Preparación de 1-bromo-2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno:



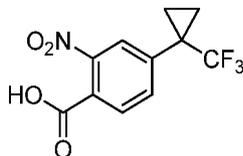
10 A una solución de ácido nítrico ac. (0,506 ml, 11,32 mmol) se le añadió ácido sulfúrico (0,905 ml, 16,98 mmol) lentamente a 0 °C para hacer una mezcla de nitración. Esta mezcla de nitración se añadió cuidadosamente a 1-bromo-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (2 g, 7,55 mmol) a 0 °C. Durante la adición de la mezcla de nitración, la temperatura de la reacción se mantuvo a menos de 10 °C. Después de la adición la mezcla de reacción se calentó lentamente a 27 °C y después se agitó durante 4 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 5 %/Pet., Fr = 0,3, UV-activo). La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y  
15 después se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un líquido de color amarillo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con EtOAc al 0-6 % en pet. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto 1-bromo-2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (1,5 g, rendimiento: 50,9 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,15-8,09 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H).

25 Preparación de 1-metil-2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno:



30 A una solución de 1-bromo-2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (1,5 g, 3,84 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml) se le añadió a 26 °C fosfato potásico tribásico (2,445 g, 11,52 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min rociando con N<sub>2</sub>. A la mezcla se le añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (10,83 ml, 38,4 mmol), RuPhos Pd G3 (0,161 g, 0,192 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 5 %/Pet., Fr = 0,4, UV-activo). Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se extrajo después con acetato de etilo (50 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un líquido de color pardo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g) eluyendo con EtOAc al 4-6 % en pet. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-metil-2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (1,2 g) en forma de un líquido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06-8,00 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 2H).

40 Preparación de ácido 2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico:

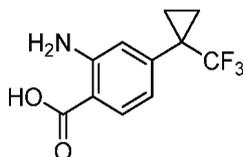


45 A una solución de 1-metil-2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (1,2 g, 4,89 mmol) en agua (50 ml) y piridina (50 ml) se le añadió permanganato de potasio (15,47 g, 98 mmol) en porciones a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc., Fr = 0,1, UV-activo). Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se  
50 después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (20 ml) y el pH de la solución se ajustó después a -pH 10 mediante la adición de solución ac. 1 N de NaOH (~25 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl ac. 4 N. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se

concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico (600 mg, rendimiento: 44,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

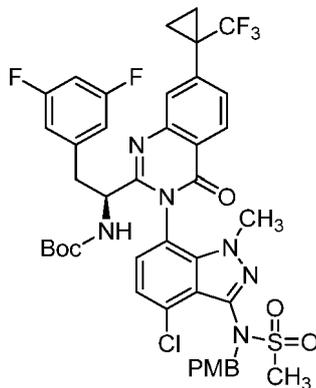
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 14,05- 12,05 (s a, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 2H).

Preparación de ácido 2-amino-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico:



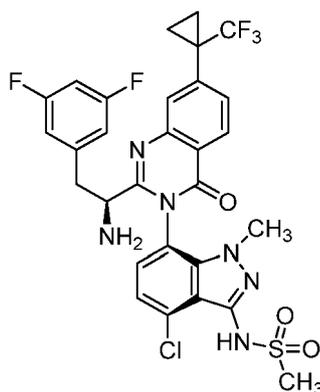
10 A una solución de ácido 2-nitro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico (600 mg, 2,180 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y tetrahidrofurano (THF) (5 ml) en un recipiente de vidrio con agitador Parr de 250 ml a 26 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió Pd/C (250 mg, 2,349 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60 °C a presión de gas H<sub>2</sub> (~275,79 kPa (40 psi)). El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 10 %/DCM, Fr = 0,2, UV-activo).  
 15 Después de que se completara la reacción la atmósfera se cambió por nitrógeno y después la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-amino-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico (430 mg, rendimiento: 69,5 %) en forma de un líquido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,70-7,65 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H). LCMS: TR = 1,83 min, (M+H) = 246,24, pureza por LCMS = 86,38 %.

Preparación de (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo:



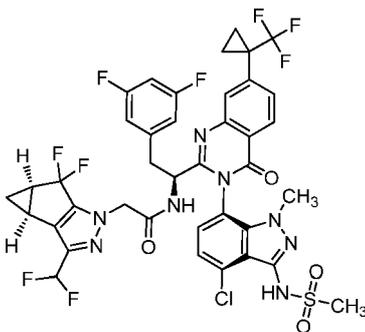
25 A una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (430 mg, 1,427 mmol), ácido 2-amino-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzoico (430 mg, 1,515 mmol) en piridina (10 ml) a 26 °C se le añadió fosfito de difenilo (0,715 ml, 3,70 mmol) seguido de N-(7-amino-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (476 mg, 1,142 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (burbujeo de N<sub>2</sub>). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/Pet. Fr = 0,4). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 30 ml) seguido de salmuera (80 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un líquido gomoso de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g) eluyendo con EtOAc al 35-38 % en pet. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, rendimiento = 23 %) en forma de un sólido de color amarillo.  
 30  
 35  
 40

Preparación de (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida:



A una solución en agitación de (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 0,330 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió TFA (1,041 ml, 13,51 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. A la solución a 0 °C se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,024 ml, 11,54 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 27 °C con agitación durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 10 %/DCM, Fr = 0,4). Una vez completada, el disolvente se eliminó en una corriente suave de gas nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (2 x 30 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un líquido de color amarillo. El procedimiento anterior se repitió para proporcionar una segunda porción de producto en bruto. Ambas porciones del producto en bruto se combinaron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g) eluyendo con EtOAc al 35-38 % en pet. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se concentraron a presión reducida. Para separar los diastereómeros (atropisómeros) el residuo resultante se purificó después por cromatografía de fase inversa C18 (columna RediSep Gold de 15,5 g) eluyendo con 40-45 % de disolvente B en disolvente A; Disolvente A = agua + ACN + TFA = 950 ml + 50 ml + 1 ml; Disolventes B = agua + ACN + TFA = 50 ml + 950 ml + 1 ml. Las fracciones del pico principal que contienen la masa de producto deseado (atropisómero principal) se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se disolvió en metanol (18 ml) y después se sometió a SFC prep. para separar los estereoisómeros (enantiómeros) usando el siguiente método: Columna = (R, R) WHELK-01,30 x 250 mm, partículas de 5 µ; eluyente = CO<sub>2</sub>:metanol 60:40; caudal = 90 g/min.; contrapresión = 10 MPa (100,0 bar); detección = 214 nm; tiempo de superposición = 11,5 min.; Carga/inyección = 6 mg. Los dos picos se recogieron por separado y las fracciones del pico principal (segundo en eluir) se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinazolin-3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (40 mg, rendimiento: 42,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,23-8,17 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 3H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H). Método de LCMS: Columna = AQUITY UPLC BEH C18, 50 mm x 2,1 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A = ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en CAN; Método de gradiente: Tiempo (min)/% B = 0/3, 0,4/3, 2,5/98, 3,4/98, 3,5/3, 4,0/3; Temp. de la columna = 35 °C; Caudal: 0,6 ml/min. Resultado de la LCMS: tiempo de retención = 1,77 min, ion observado = 665,03 (M+H), pureza según LCMS = 99,62 %, pureza según HPLC quiral = 98,58 %.

Preparación del ejemplo 27: N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-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 de (S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinazolin-

3(4H)-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (40 mg, 0,060 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 (16,04 mg, 0,060 mmol) y HOBt (3,66 mg, 0,024 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) a 27 °C se le añadió N-metilmorfolina (0,013 ml, 0,119 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (20,61 mg, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50 %/Pet. Fr = 0,3). Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y después se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se volvió a purificar mediante HPLC usando el método siguiente: disolvente A = bicarbonato de amonio ac. 0,01 M; disolvente B = MeOH; columna = XSelect18, 25 x 150 mm, partículas de 10 µ; caudal = 25 ml/min.; Método de gradiente: (min./% de B) = 0/50, 2/50,10/80. Las fracciones que contienen el producto puro deseado se agruparon, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar N-((S)-1-((3P)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-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 (30 mg, rendimiento: 54,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ = 8,29-8,26 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,78-6,60 (m, 4H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 3H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 1H), 1,30-1,28 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 1H). Método de LCMS: Columna = Acquity BEH C18, 50 x 2,1 mm, partículas de 1,7 µm; fase móvil A = ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en CAN; Método de gradiente: Tiempo (min)/% de B = 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,213, 4,5/3; temp. de la columna = 35 °C, Caudal = 0,6 ml/min. Resultado de la LCMS: tiempo de retención = 2,84 min, ion observado = 913,37 (M+H), pureza según LCMS = 99,66 %, pureza según HPLC quiral = 99,59 %.

#### Nombres químicos IUPAC:

Los nombres químicos IUPAC para cada ejemplo se enumeran a continuación. Actualmente las herramientas de software comunes, tales como ChemDraw o Jchem, no reconocen estos nombres.

Por lo tanto, los nombres químicos usados a lo largo de la sección de ejemplos anterior se generaron con CremDraw con nomenclatura P/M insertados de forma manual. Los nombres químicos se pueden convertir en estructuras químicas usando ChemDraw después de eliminar la nomenclatura P/M, por ejemplo, "(3P)-" se elimina.

ES 2 942 998 T3

Ejemplo	Nombre IUPAC
Ejemplo 1	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3-(morfolin-4-il)-3-oxopropil)-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 2	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3,3-dimetilbutil)-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 3	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-(2-feniletal)-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-octil-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 5	N-[(1S)-1-[(3P)-7-bencil-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 6	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclohex-1-en-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 7	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilbut-2-en-2-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 8	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclopent-1-en-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 9	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 10	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3-metilpiperazin-2-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(oxan-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 12	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclopropilmetil)-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 13	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il] acetamida
Ejemplo 14	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(1-metilpiperidin-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 15	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metanosulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 16	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropanosulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-(3,6-dihidro-2H-piran-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 17	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metanosulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-(oxan-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 18	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropanosulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-(oxan-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 <sup>2</sup> , <sup>4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida

Ejemplo 19	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 20	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-3-metanosulfonamido-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 21	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-cloro-3-ciclopropanosulfonamido-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il]-7-[(2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 22	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-[(2R,6S)-2,6-dimetiloxan-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 23	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(1,1-difluoro-4-metilpentil)-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 24	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(3-metoxi-3-metilbutil)-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 25	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-7-(ciclobutildifluorometil)-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida
Ejemplo 27	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-cloro-3-metanosulfonamido-1-metil-1H-indazol-7-il)-4-oxo-7-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-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 <sup>2,4</sup> ]nona-1(6),8-dien-7-il]acetamida

#### Métodos biológicos:

5 Ensayo de VIH en cultivo celular - Las células MT-2, las células 293T y el clon de ADN provírico del virus NL<sub>4-3</sub> se obtuvieron del Programa de reactivos de referencia e investigación del SIDA de los NIH. Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino (SFB) inactivado por calor al 10 %, penicilina G 100 mg/ml y estreptomycin hasta 100 unidades/ml. Las células 293T se propagaron en medio DMEM complementado con SFB inactivado por calor al 10 %, penicilina G 100 mg/ml y estreptomycin 100 mg/ml. Se utilizó un clon provírico del NL<sub>4-3</sub> recombinante, en el que una sección del gen nef se sustituyó por el gen de la luciferasa de *Renilla*, para fabricar el virus de referencia utilizado en estos estudios. El virus recombinante se preparó a través de la transfección del clon provírico del NL<sub>4-3</sub> recombinante en células 293T utilizando el reactivo de transfección Transit-293 de Mirus Bio LLC (Madison, WI). El sobrenadante se recogió después de 2-3 días y la cantidad de virus presente se tituló en células MT-2 utilizando la actividad de la enzima luciferasa como marcador, midiendo la actividad de la enzima luciferasa. La luciferasa se cuantificó utilizando el sustrato EnduRen Live Cell Substrate de Promega (Madison, WI). Las actividades antivíricas de los compuestos frente al virus recombinante se cuantificaron midiendo la actividad de la 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 eficaz al 50 % (CE<sub>50</sub>) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano, donde  $(Fa) = 1/[1 + (DE_{50}/conc. \text{ de fármac.})^m]$  (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. En Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). La concentración inhibidora al 50 % (CE<sub>50</sub>) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano, donde el porcentaje de inhibición =  $1/[1 + (CE_{50}/concentración \text{ de fármaco})^m]$ , en donde *m* es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de concentración-respuesta.

25 La citotoxicidad del compuesto y los correspondientes valores de CC<sub>50</sub> se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antivírico, 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 (2,3-bis[2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolio-5-carboxianilida sal interna) (Sigma -Aldrich, St Louis, Mo).

30

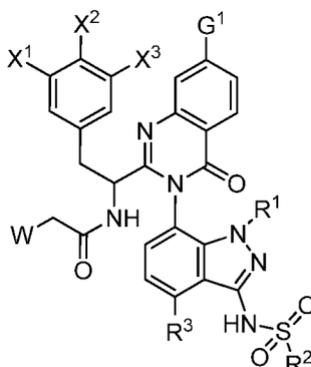
Ejemplo	CE <sub>50</sub> nM	CC <sub>50</sub> μM
Ejemplo 1	0,096	>1
Ejemplo 3	0,771	>1
Ejemplo 4	3,90	>1
Ejemplo 5	0,221	>1
Ejemplo 6	1,32	>1

## ES 2 942 998 T3

Ejemplo 7	0,386	>1
Ejemplo 8	0,392	>1
Ejemplo 9	0,064	>1
Ejemplo 10	0,933	>1
Ejemplo 11	0,046	>1
Ejemplo 12	0,142	>1
Ejemplo 13	0,098	>1
Ejemplo 14	0,23	> 0,5
Ejemplo 15	0,094	> 0,5
Ejemplo 16	0,30	> 0,5
Ejemplo 17	0,060	> 0,5
Ejemplo 18	0,084	> 0,5
Ejemplo 19	0,080	> 0,5
Ejemplo 20	0,13	> 0,5
Ejemplo 21	0,14	> 0,5
Ejemplo 22	0,082	> 0,5
Ejemplo 23	4,4	
Ejemplo 24	0,039	> 0,5
Ejemplo 25	0,75	> 0,5
Ejemplo 27	0,13	> 0,5

## REIVINDICACIONES

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

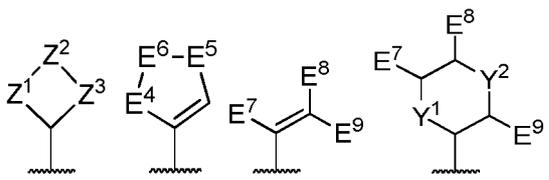


Fórmula I

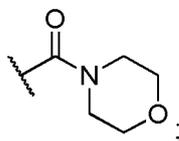
5

en donde:

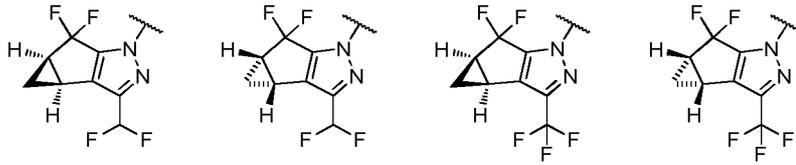
10 G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, o G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con -(alquilenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y opcionalmente sustituido una vez con G<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con G<sup>2</sup> o G<sup>1</sup> es uno de los siguientes:



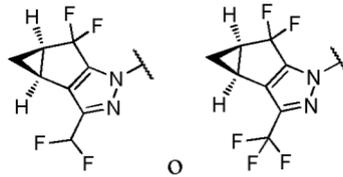
15 Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son independientemente -alquilenil C<sub>i</sub>-C<sub>s</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 Z<sup>2</sup> es -O-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH- o -N(G<sup>4</sup>);  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente H, F o Cl, donde uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se puede seleccionar opcionalmente entre  
 -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>;  
 20 E<sup>4</sup> y E<sup>5</sup> son independientemente alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido una vez con -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 E<sup>6</sup> es -C(H<sub>2</sub>)-, -O-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH- o -N(G<sup>4</sup>);  
 E<sup>7</sup>, E<sup>8</sup> y E<sup>9</sup> son independientemente H o -CH<sub>3</sub>;  
 Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son independientemente -N(H)- u -O-;  
 G<sup>2</sup> es fenilo, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con 1-3 flúores, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente  
 25 sustituido con 1-2 flúores o G<sup>2</sup> es el siguiente:



30 G<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1-2 flúores;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, Cl, F, CH<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>;  
 35 W se selecciona entre:



2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 en donde W es el siguiente:



5

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> o ciclopropilo; y R<sup>3</sup> es H, Cl o CH<sub>3</sub>; adecuadamente en donde R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>; y R<sup>3</sup> es Cl.

10

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son independientemente H o F; adecuadamente en donde X<sup>1</sup> es F, X<sup>2</sup> es H y X<sup>3</sup> es F.

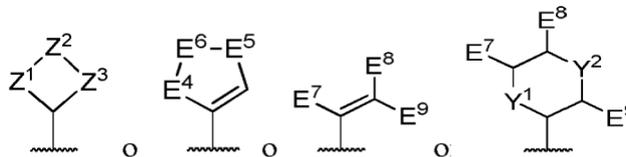
5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde:

15

- i) G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 flúores; o
- ii) G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con -(alquilenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y opcionalmente sustituido una vez con G<sup>2</sup> y opcionalmente sustituido con 1-3 flúores; o
- iii) G<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con G<sup>2</sup>.

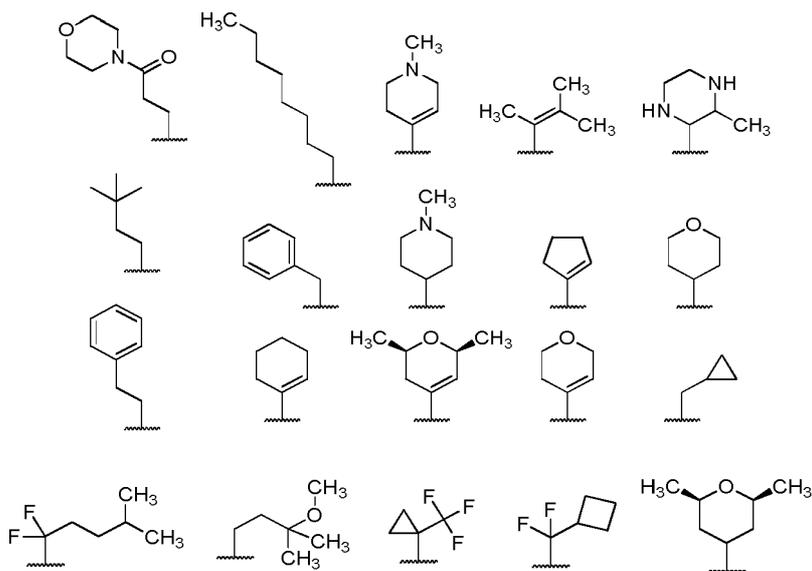
20

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde G<sup>1</sup> es:



25

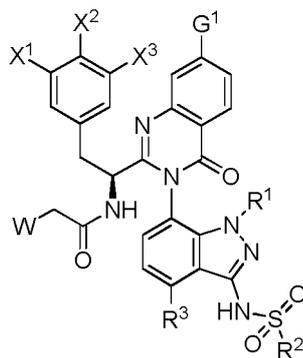
7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde G<sup>1</sup> es uno de los siguientes:



5

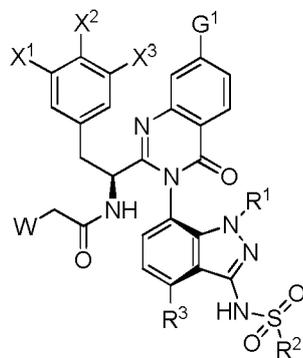
8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde G<sup>1</sup> contiene un átomo de flúor.

9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde la estereoquímica es como se representa a continuación:



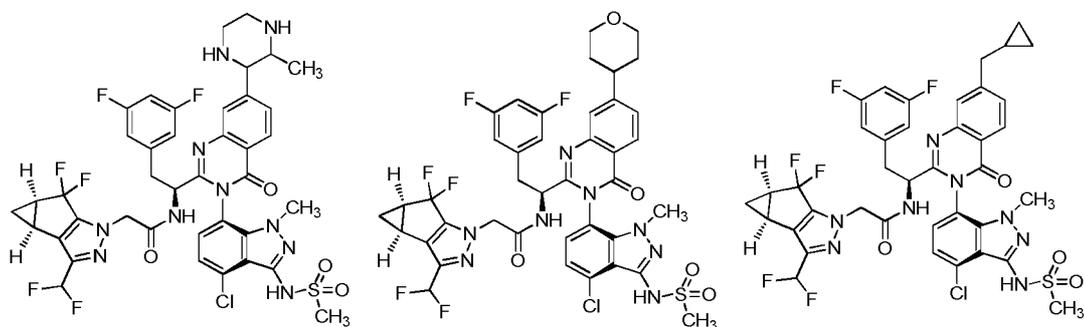
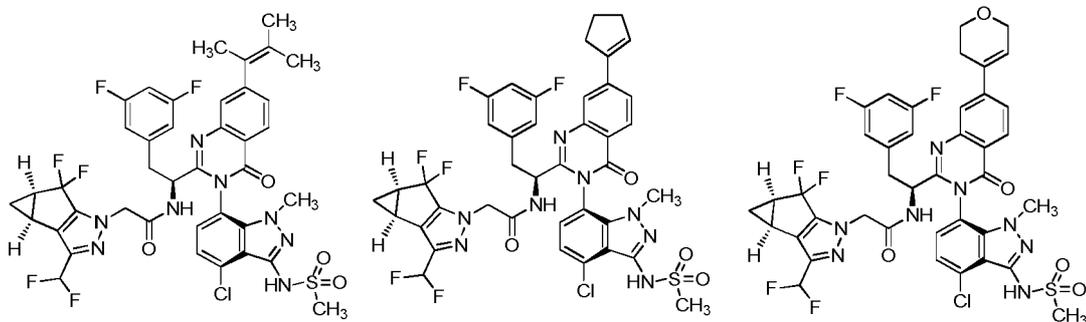
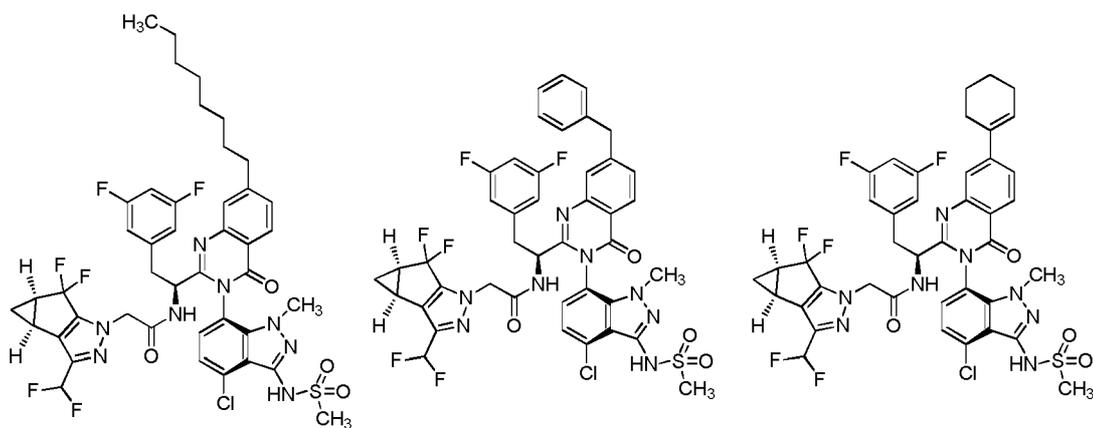
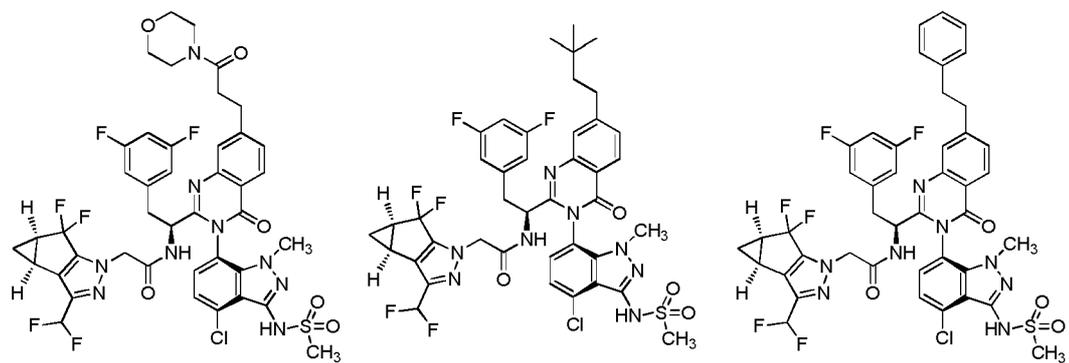
10

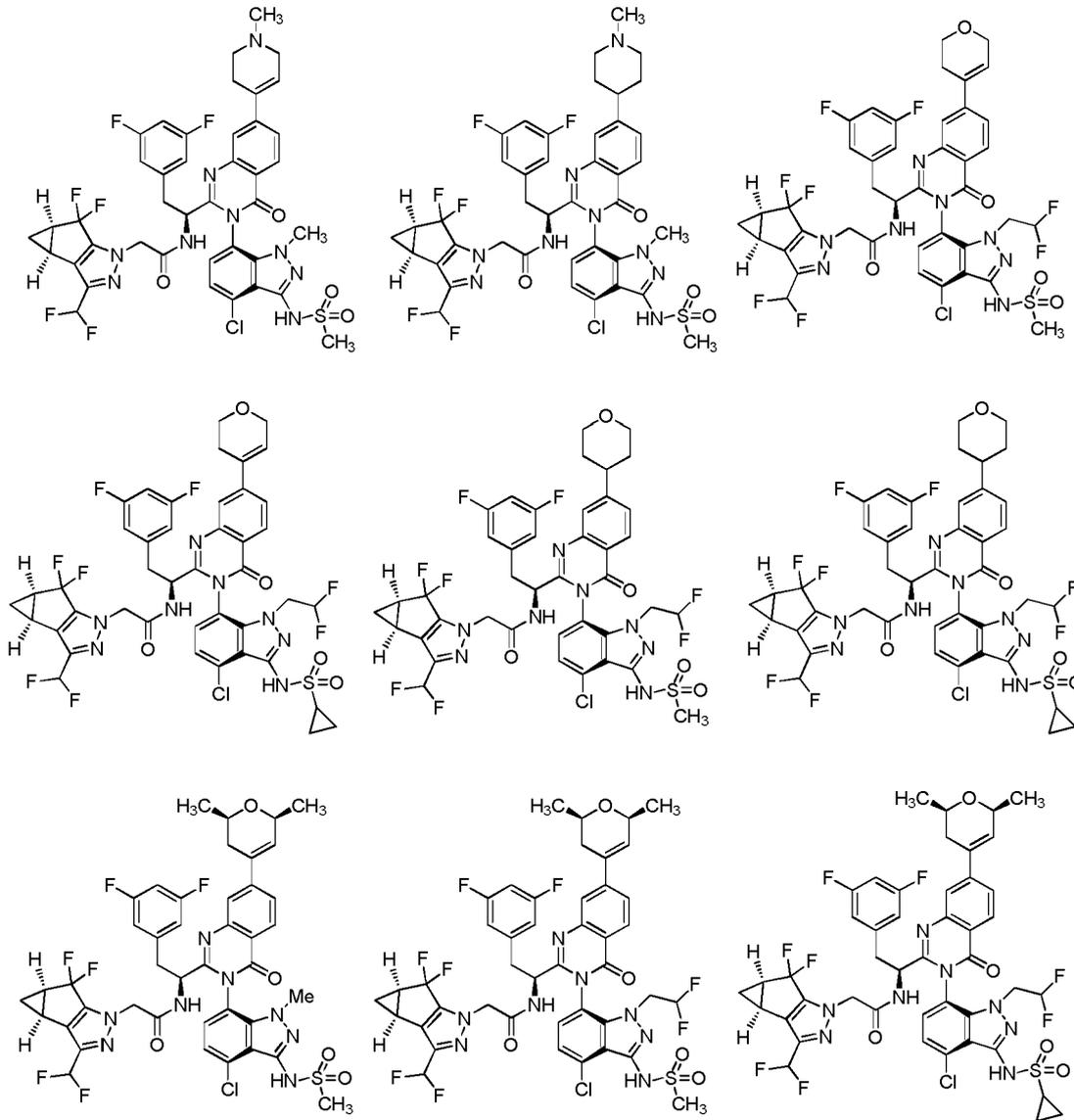
10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde la estereoquímica es como se representa a continuación:



15

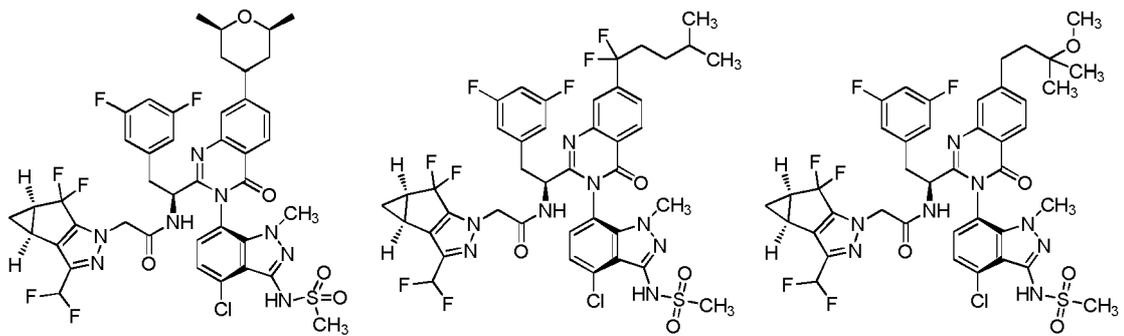
11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que consiste en:

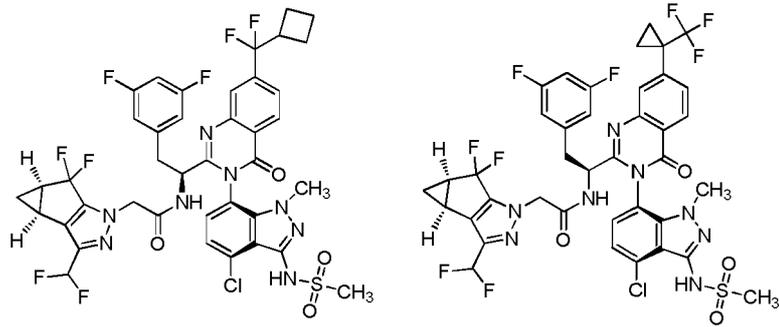




y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que consiste en:





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente y/o diluyente.
- 10 14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en terapia.
15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de infección por VIH.