

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 708**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 513/22 (2006.01)
C07D 515/22 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014** **PCT/US2014/022405**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO2014164428**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014** **E 14718804 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017** **EP 2970301**

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

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361779589 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NAIDU, B., NARASIMHULU;
PATEL, MANOJ;
PEESE, KEVIN y
WANG, ZHONGYU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 619 708 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

Antecedentes de la invención

5 La descripción se refiere en general a compuestos, composiciones y compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La divulgación proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y dichos compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de la infección por VIH.

10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad mortal caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad de luchar contra infecciones oportunistas que suponen una amenaza para la vida. Estadísticas recientes indican que aproximadamente 33,3 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial del SIDA 2010). Además del gran número de individuos ya infectados, el virus continúa propagándose. Las estimaciones de 1998 indican aproximadamente 6 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año, hubo aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

15 En la actualidad, hay una serie de fármacos antivirales disponibles para combatir la infección. Estos fármacos pueden dividirse en clases en base a la proteína viral a la que están dirigidos o a su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil proteasa expresada por el VIH. Zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, zalcitabine, emtricitabine, tenofovir y abacavir son nucleos(t)idos inhibidores de transcriptasa inversa que se comportan como imitadores de sustrato para detener la síntesis de ADNc vírico. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis de ADNc vírico mediante un mecanismo no competitivo (o anticompétitivo). Enfuvirtide y maraviroc inhiben la entrada del virus a la célula huésped. Un inhibidor de integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), ha sido aprobado también para su uso en el tratamiento de pacientes con experiencia, y está claro que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores del VIH de diferentes clases.

20 Usados individualmente, estos fármacos son eficaces reduciendo la replicación viral: Sin embargo, el efecto es solamente temporal, ya que el virus desarrolla rápidamente resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Por otra parte, la terapia de combinación ha demostrado ser muy eficaz tanto en la reducción del virus como en la supresión de la aparición de resistencia en una serie de pacientes. En los EE.UU., donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido dramáticamente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furber, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

30 Desafortunadamente, no todos los pacientes responden positivamente y un gran número falla con esta terapia. De hecho, estudios iniciales sugieren que aproximadamente el 30-50% de los pacientes finalmente fallan con al menos un fármaco en la combinación de supresión. En la mayoría de los casos, el fallo del tratamiento es causado por la aparición de resistencia viral. A su vez, la resistencia viral es causada por la tasa de replicación del VIH-1 durante el curso de la infección combinada con la tasa de mutación viral relativamente alta asociada con la polimerasa viral y la falta de adherencia de los individuos infectados por el VIH para tomar sus medicamentos recetados. Claramente, existe una necesidad de nuevos agentes antivirales, preferiblemente con actividad contra los virus ya resistentes a los fármacos aprobados actualmente. Otros factores importantes incluyen una seguridad mejorada y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los fármacos aprobados actualmente.

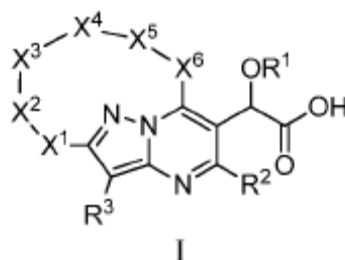
40 Se han divulgado compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véanse los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012003497, WO2012003498, WO2012033735, WO2012065963 y WO2012066442.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son útiles en el tratamiento del VIH. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad por la diana, solubilidad, perfil de seguridad o biodisponibilidad.

Descripción de la invención

La invención abarca compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas, cualquiera de dichos compuestos para su uso en la inhibición de la integrasa del VIH y el tratamiento de las personas infectadas con el VIH o el SIDA.

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



en la que:

R¹ es hidrógeno o alquilo;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo o halo;

X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo;

X² es bencilo, en el que el bencilo puede estar sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

X³ es O o está ausente;

X⁴ es alquilenilo o alquenilenilo;

X⁵ es O o está ausente; y

X⁶ es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es alquilo; R² es alquilo; R³ es hidrógeno; X¹ es pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo o; X² está ausente o es bencilo en el que el bencilo puede estar sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; X³ es O o está ausente; X⁴ es alquilenilo o alquenilenilo; X⁵ es O o está ausente; y X⁶ es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es alquilo, R² es alquilo y R³ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es pirazolilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es oxazolilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es tiazolilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X⁴ es propileno, propenileno, butileno, butenileno, pentileno o pentenileno, hexileno o hexenileno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X⁴ es propileno, propenileno, butileno, butenileno, pentileno, o pentenileno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X⁶ es piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo.

Cualquier intervalo de cualquier variable, incluyendo R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶ puede ser usado de manera independiente con el intervalo de cualquier otra instancia de una variable.

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquilenilo" significa un grupo alquilo divalente lineal o

ramificado compuesto de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquenileno" significa un grupo alqueno divalente lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con una fracción alquilo sustituida incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para la fracción alquilo. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados desde monohalo sustituido a perhalo sustituido en los sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo" y "halofenoxi". "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los sustituyentes que se ilustran mediante dibujos químicos para la unión en posiciones variables en un sistema de anillos múltiples (por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico) están destinados a unirse al anillo en el que se dibujan para su unión. Los términos entre paréntesis y múltiples paréntesis están destinados a aclarar las relaciones de unión a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término tal como (alquilo (R)) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y, por lo tanto, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse según técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos comercialmente disponibles. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisómeras. La invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Los procedimientos de preparación y separación de los estereoisómeros se conocen en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por las personas con conocimientos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera. Dichos compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para la determinación de actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Procedimientos biológicos

Inhibición de la replicación del VIH. Se construyó un virus NL-Rluc recombinante en el que una sección del gen nef de NL4-3 fue sustituido por el gen luciferasa de Renilla. El virus NL-Rluc se preparó mediante co-transfección de dos plásmidos, pNLRLuc y pVSVenv. El plásmido pNLRLuc contiene el ADN NL-Rluc clonado en pUC18 en el sitio PvuII, mientras que el plásmido pVSVenv contiene el gen para la proteína VSV G ligado a un promotor LTR. Las transfecciones se realizaron a una proporción de 1:3 de pNLRLuc a pVSVenv en células 293T usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) según el fabricante, y el virus de pseudotipo generado se tituló en células MT-2. Para los análisis de la susceptibilidad, el virus titulado se usó para infectar células MT-2 en presencia de compuesto, y después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron para determinar el crecimiento del virus por medio de la cantidad de luciferasa expresada. Esto proporciona un procedimiento simple y fácil para cuantificar el grado de crecimiento del virus y, por consiguiente, la actividad antiviral de los compuestos de ensayo. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI).

La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó mediante incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. La concentración con una eficacia del 50% (CE_{50}) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación de efecto medio (Fa) = $1/[1 + (\text{ED}_{50}/\text{Conc. fármaco.})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). La actividad anti-viral de los compuestos se evaluó bajo tres condiciones de suero, 10% de FBS, 15 mg/ml de albúmina de suero/10% de FBS humano o 40% de suero humano/5% de FBS, y los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores CE_{50} . Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	CE ₅₀ µM
1	0,002
2	0,002
3	0,003
4	0,022
5	0,006
6	0,004
7	0,006
8	0,008
9	0,002
10	0,002
11	0,003
12	0,008
13	0,012
14	0,041
15	0,013
16	0,012
17	0,018
18	0,011
19	0,017
20	0,032
21	0,013
22	0,035
23	0,007
24	0,011
25	0,005
26	0,002
27	0,048
28	0,011
29	0,002
30	0,002
31	0,002

(Cont.)

32	0,006
33	0,002
34	0,008
35	0,020
36	0,014
37	0,003
38	0,022
39	0,006
40	0,004
41	0,003

Composición farmacéutica y procedimientos de uso

- 5 Los compuestos de la presente invención inhiben la replicación del VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la infección por VIH en un paciente humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH o SIDA.

- 10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento de la infección por VIH o SIDA seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores del brote o maduración de VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

- 20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH de nucleósido se selecciona de entre el grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona de entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona de entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un

inhibidor de la fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la unión del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CCR5.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de CCR5 se selecciona de entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor del brote o maduración del VIH.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor del brote o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

25 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente usado para el tratamiento de la infección por VIH o SIDA seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores del brote y maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

30 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa del VIH se selecciona de entre el grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

35 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona de entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

40 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona de entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es el procedimiento de composición en la que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la unión del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de CCR5 se selecciona de entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor del brote o maduración del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor del brote o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

"Combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I con al menos un agente anti-VIH significan que los componentes son parte de una terapia antirretroviral de combinación o terapia antirretroviral altamente activa (HAART) tal como entienden los profesionales en el campo de la infección por el VIH y el SIDA.

- 15 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad requerida de agente para proporcionar un beneficio significativo para el paciente, tal como entienden los profesionales en el campo de la infección por el VIH y el SIDA. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, la restauración y la conservación de la función inmunológica, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VIH.

- 20 "Paciente" significa una persona infectada con el virus del VIH y adecuada para la terapia, tal como entienden los profesionales en el campo de la infección por el VIH y el SIDA.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "ARC", "SIDA" y términos relacionados se usan con el significado que entienden los profesionales en el campo de la infección por el VIH y el SIDA.

- 25 Los compuestos de la presente invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que es necesaria para proporcionar un beneficio significativo para el paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes, y generalmente se usan excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).
- 30

- 35 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y son preferentes las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg. En general, habrá presentes otros agentes antirretrovirales en un intervalo unidad similar al de los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 0,25-1.000 mg/unidad.

- 40 Las composiciones líquidas están comprendidas normalmente en intervalos de dosificación unitaria. Generalmente, la composición líquida estará comprendida en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. En general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidad similar al de los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

- 45 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; son preferentes los procedimientos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes antirretrovirales usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico haciendo uso de un criterio médico sólido.

- 50 La invención abarca también procedimientos en los que el compuesto es administrado en una terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede ser usado en conjunción con, pero de manera separada de, otros agentes útiles en el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión celular del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores

de la proteasa del VIH, inhibidores del brote y maduración, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de Fórmula I generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día en combinación con otros agentes. Los otros agentes generalmente se administran en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico haciendo uso de un criterio médico sólido.

Procedimientos sintéticos

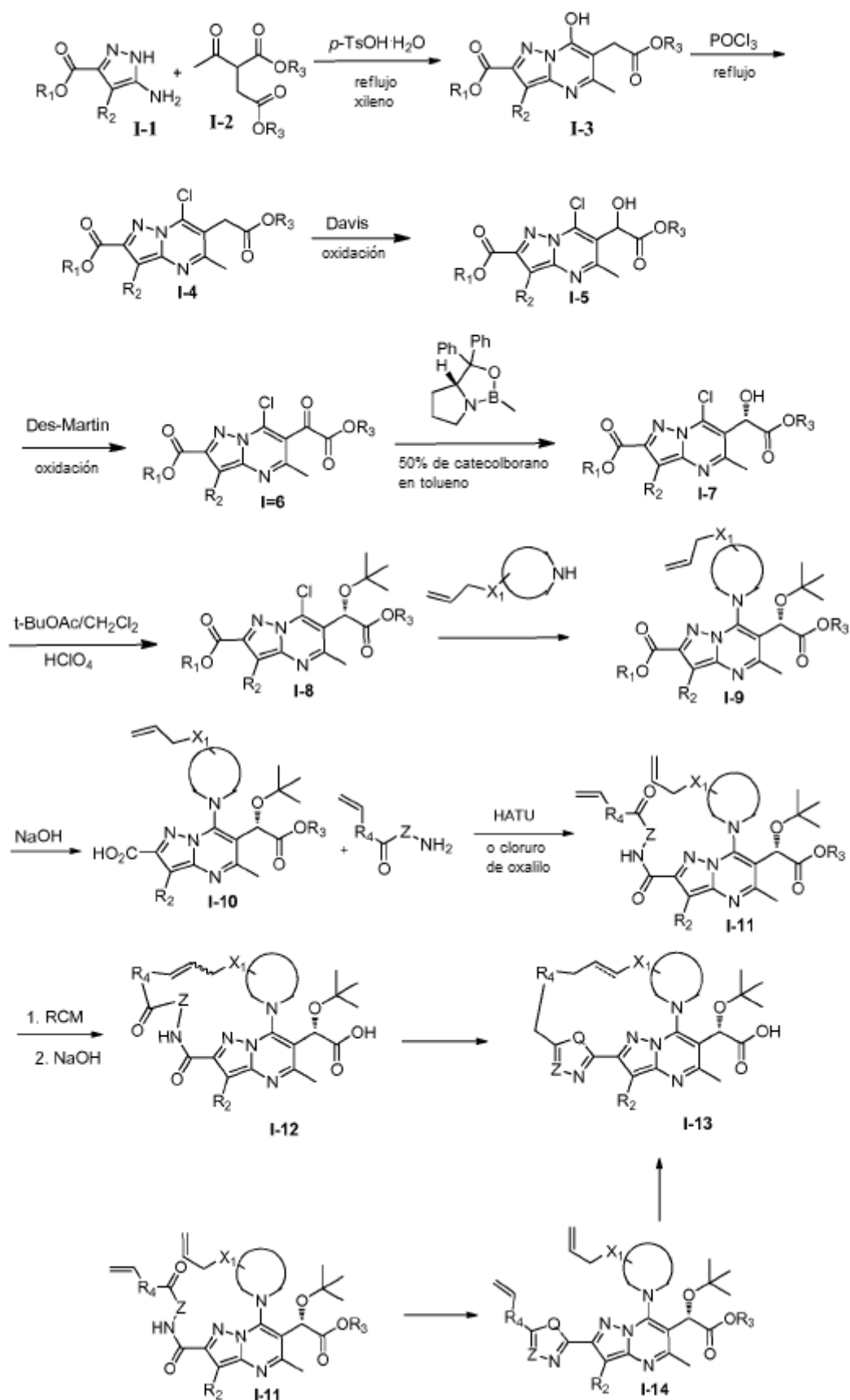
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los de los esquemas siguientes y en la sección realizaciones específicas. La numeración de estructuras y la numeración de variables mostradas en los esquemas de síntesis son distintos de, y no deben confundirse con, la numeración de las estructuras o la numeración de variables en las reivindicaciones o en el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas están destinadas sólo a ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de la presente invención. La divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deberían considerarse en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios estén incluidos dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones.

Las abreviaturas usadas en los esquemas y en los ejemplos siguen generalmente las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como sigue: "KHMDs" para bis(trimetilsilil)amida de potasio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "HATU" para hexafluorofosfato de O-(t-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "MeOH" para metanol; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "H" para horas; "ta" para temperatura ambiente o tiempo de retención (lo dictará el contexto); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; y "DIEA" para diisopropiletilamina.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria, se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "atm" para atmósfera, "kg/cm² (psi)" para kilogramo por centímetro cuadrado (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espectrometría de masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas de ionización por electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para la espectrometría de masas por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tic" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protones, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "e" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para una persona con conocimientos en la materia.

Algunos compuestos pueden sintetizarse a partir de un heterociclo I-1 apropiadamente sustituido según el Esquema I, el Compuesto I-1 y el Compuesto I-2 están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante reacciones conocidas en la técnica. Los intermedios I-3 pueden prepararse mediante el procedimiento conocido en la técnica o tal como se expone en los ejemplos siguientes usando el Compuesto I-1 y el Compuesto I-2. Los intermedios I-3 pueden transformarse en compuestos intermedios I-4 usando condiciones conocidas por las personas con conocimientos en la materia. Los intermedios I-4 pueden ser oxidados a intermedios I-5 mediante reacciones conocidas en la técnica, incluyendo oxidación de Davis. Los intermedios I-5 pueden ser oxidados a intermedios I-6 mediante condiciones conocidas, incluyendo oxidación de Dess-Martin. Los intermedios I-6 pueden ser reducidos a compuestos intermedios quirales I-7 usando condiciones conocidas en presencia de ligandos quirales catalíticos. Los intermedios I-7 pueden ser convertidos en los compuestos intermedios I-8 mediante condiciones conocidas, incluyendo acetato de tert-butilo y ácido perclórico. El acoplamiento de amina a los intermedios I-8 usando condiciones conocidas en la técnica puede proporcionar los intermedios I-9. Los intermedios I-9 pueden convertirse a intermedios I-10 mediante condiciones conocidas en la técnica, incluyendo hidrólisis. Los intermedios I-10 pueden convertirse a intermedios I-11 mediante procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia. Los intermedios I-11 pueden transformarse en macrociclos I-12 mediante los procedimientos bien conocidos en la técnica, incluyendo, incluyendo metátesis de cierre de anillo. La saponificación de los intermedios I-12 proporciona los compuestos I-13 deseados. De manera alternativa, los intermedios I-11 pueden ser convertidos en compuestos I-13 finales a través de intermediarios I-14 mediante los procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia.

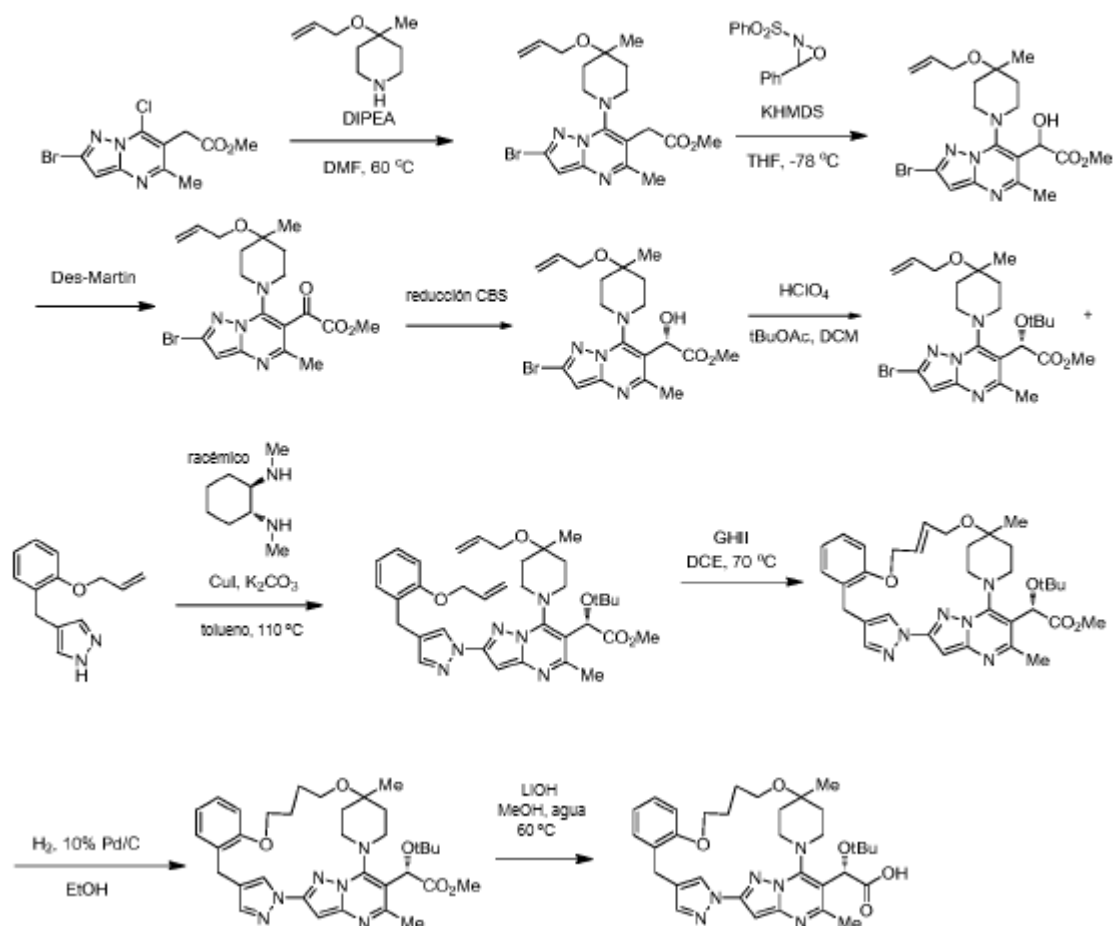
Esquema I.



Algunos compuestos de la presente invención pueden prepararse también mediante los procedimientos descritos en el Esquema II.

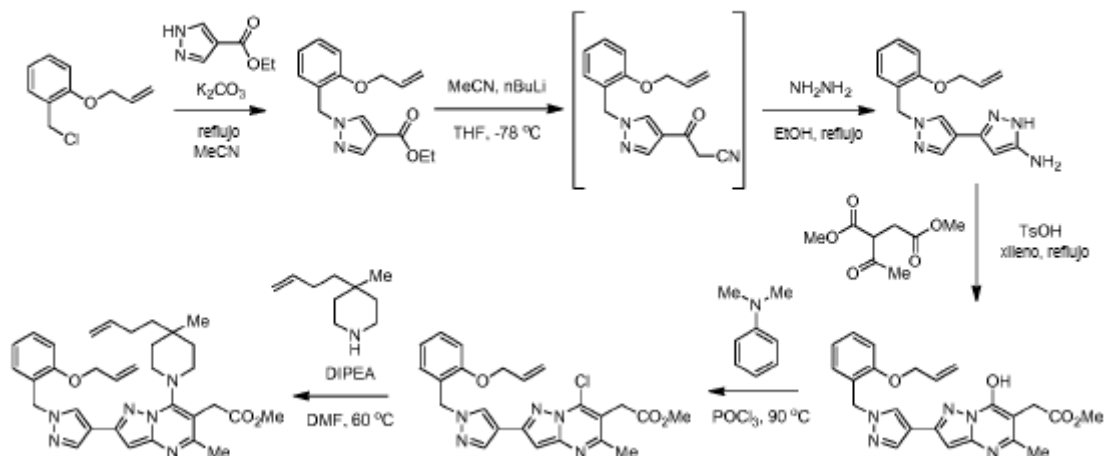
Esquema II

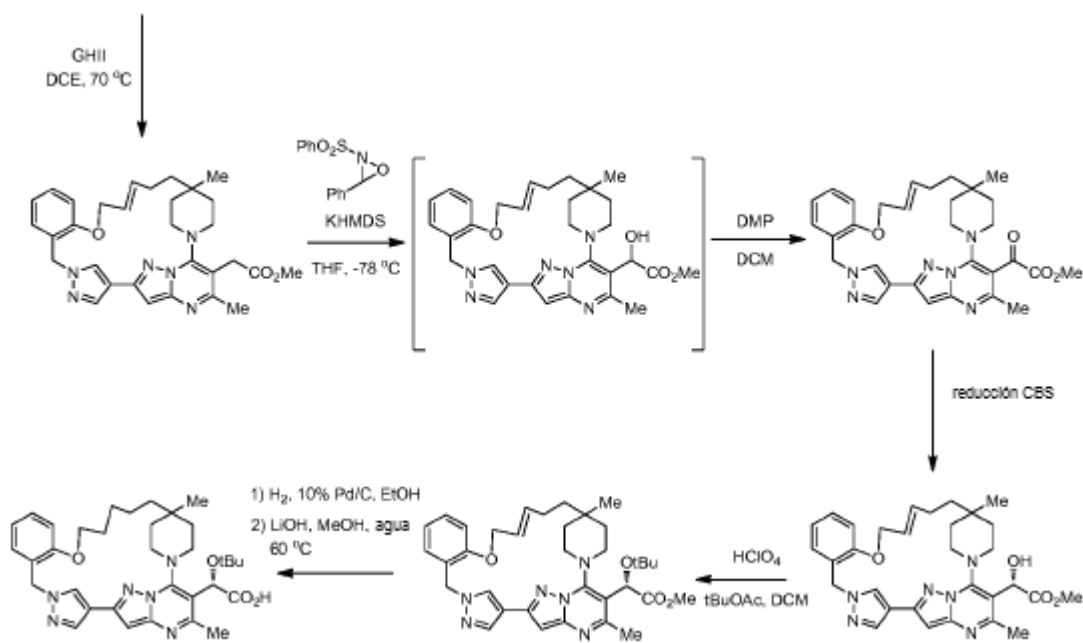
C



Algunos compuestos de la presente invención pueden prepararse también mediante el indicado en el Esquema III.

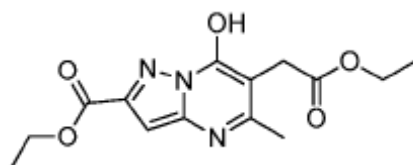
Esquema III





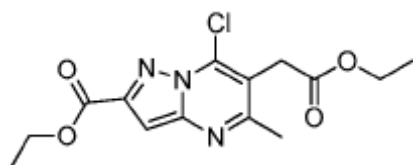
Los compuestos descritos en la presente memoria se purificaron mediante los procedimientos conocidos por las personas con conocimientos en la materia mediante cromatografía en columna en fase normal en una columna de gel de sílice usando sistemas disolventes apropiados. Las purificaciones HPLC preparativa indicadas en esta sección de experimentación se llevaron a cabo por elución en gradiente en columnas preparativas C18 (5 μ m), usando la fase móvil A: 9:1 H₂O/acetonitrilo con NH₄OAc 10 mM y la fase móvil B: A: 9:1 acetonitrilo/H₂O con: NH₄OAc 10 mM o la fase móvil A: 95:5 H₂O/MeOH con NH₄OAc 20 mM y la fase móvil B: 95:5 MeOH/H₂O con NH₄OAc 20 mM.

Intermedio 1



6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo: Una suspensión de 5-amino-1H-pirazolo-3-carboxilato de etilo (35,5 g, 229 mmol, preparada según el documento WO 2008015271), 2-acetilsuccinato de dietilo (51,2 ml, 275 mmol) y TsOH•H₂O (0,218 g, 1,144 mmol) en o-xileno (500 ml) se sometió a reflujo usando un condensador Dean-Stork durante 5 h. (Nota: La suspensión se convirtió en una solución homogénea clara y luego, en aproximadamente 15 min, un sólido amarillo empezó a precipitarse en la solución). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con hexanos (250 ml), se filtró, se lavó con hexanos y se secó para dar 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo (53 g, 75% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (br. s., 1H), 6,49 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 308,04.

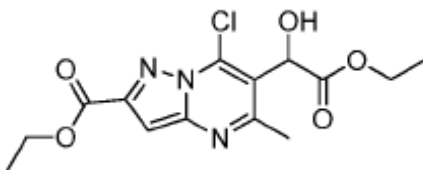
Intermedio 2



7-cloro-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo: Una mezcla de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-

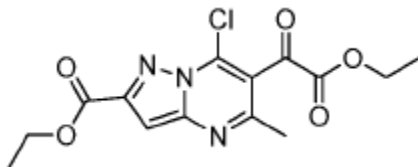
hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo (25 g, 81 mmol), y N,N-dimetilanilina (20,6 ml, 163 mmol) en POCl₃ (100 ml) se calentó a 120°C durante 3 h. A continuación, la reacción se enfrió a ta y se concentró en vacío a la mitad del volumen. Se vertió en una gran cantidad de agua con hielo y se agitó durante 20 min. Se formaron precipitados y se recogieron mediante filtración. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (1 l) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío. El producto en bruto se trituró con EtOAc/hexano para dar 7-cloro-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo (22 g, 67,5 mmol, rendimiento del 83%) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 4,52 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,24 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 326,2.

Intermedio 3



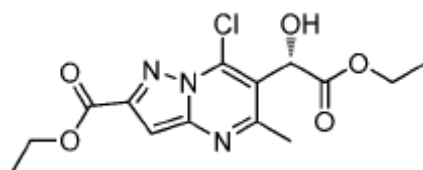
7-cloro-6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo: A una solución agitada de KHMDS 0,9 M (40,9 ml, 36,8 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se añadió una solución en THF (50 ml) de 7-cloro-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo (10 g, 30,7 mmol) en el transcurso de 20 min. Después de 30 min, se añadió una solución en THF (15 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (10,43 g, 39,9 mmol) a la mezcla de reacción de color rojo y la agitación se continuó durante 30 min adicionales a -78°C. A continuación, la mezcla de reacción de color naranja resultante se inactivó con una solución sat. ac. De NH₄Cl (50 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío para dar un sólido. Este sólido se trituró con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se filtraron los sólidos, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío para dar 7-cloro-6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo (5 g, 16,85 mmol, 43% de rendimiento, 90% puro) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,33 (dt, J = 10,7, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 2,71-2,64 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 - 1,24 (m, 3H). LCMS (M+1) = 342,16.

Intermedio 4



6-(2-etoxi-2-oxoacetil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo: A una mezcla de 7-cloro-6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato (5,9 g 13,81 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió Dess-Martin (5,86 g, 13,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución sat. aq. NaHCO₃ (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc 5-70% EtOAc/hexano) para proporcionar el 7-cloro-6-(2-etoxi-2-oxoacetil)-5-metilpirazolo[1,5-a] pirimidina-2-carboxilato de etilo deseado (3,5 g, 9,27 mmol, 67,1% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 4,56-4,43 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,50-1,41 (m, 6H). LCMS (M+1) = 340,13.

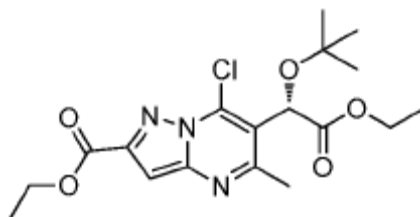
Intermedio 5



7-cloro-6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo: A una solución agitada de color amarillo de 6-(2-etoxi-2-oxoacetil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de etilo (264 mg, 0,777 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2] oxazaborol/tolueno 1,0 M (0,311 ml, 0,311 mmol). La mezcla se enfrió a -35°C y se añadió una solución de 50% catecolborano/tolueno (0,272 ml,

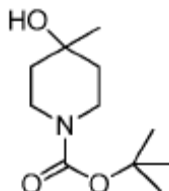
1,088 mmol) en el transcurso de 10 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15°C y se agitó durante 2 h adicionales, a continuación se diluyó con EtOAc (30 ml) y Na_2CO_3 acuoso saturado (5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con solución sat. aq. de Na_2CO_3 (2 X 5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc 5-100% EtOAc/hexano) para dar el 7-cloro-6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo deseado (200 mg, 0,585 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 5,77 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,33 (dd, $J = 7,1, 5,5$ Hz, 2H), 3,61 (br. s., 1H), 2,68 (s, 3H), 1,50-1,46 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H). LCMS ($M+1$) = 342,13.

Intermedio 6



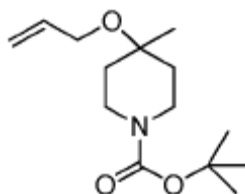
6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo: A una solución agitada de 7-cloro-6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (200 mg, 0,585 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) y acetato de *t*-butilo (4 ml) a t_a se añadió ácido perclórico (0,151 ml, 1,756 mmol). El matraz de reacción se selló. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se inactivó cuidadosamente con NaHCO_3 sat. aq. (5 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró en vacío para dar un líquido de color amarillo. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre una columna de gel de sílice usando (10-50% EtOAc/Hex como eluyente) para dar el 6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (200 mg, 0,503 mmol, 86% de rendimiento) como un aceite viscoso. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,52 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,51 - 1,45 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,26 - 1,21 (m, 3H). LCMS ($M+1$) = 398,25.

Intermedio 7



4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió, gota a gota, una solución 3 N en éter de bromuro de metilmagnesio (1,67 ml, 5,02 mmol) a una solución enfriada (-25°C) de 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4g, 20,08 mmol) en éter (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a t_a y se agitó durante 2 h. A continuación, se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de solución sat. aq. de cloruro amónico. Se añadieron otros 20 ml de éter y la mezcla se repartió en un embudo de separación. La fase orgánica se reservó y la fase acuosa se extrajo con otros 20 ml de éter. Los extractos de éter combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite, que se purificó a continuación mediante biotage, eluyendo con EtOAc al 0-50% EtOAc/hexano para obtener 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,30 g, 18,0 mmol, 90%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 9H), 1,32 - 1,27 (m, 3H).

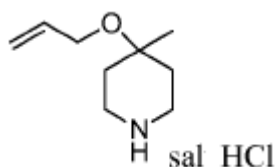
Intermedio 8



4-(*aliloxi*)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una mezcla de 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,30 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en peso) (1,60 g, 39,9 mmol). La mezcla se agitó a continuación a t_a durante 2 h. En este momento, se añadió bromuro de alilo (8,64 ml, 100 mmol) lentamente durante el

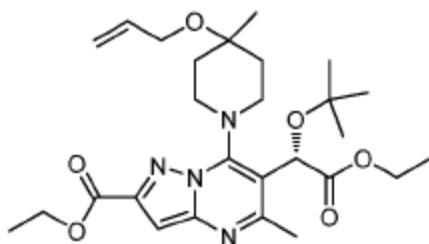
transcurso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. A continuación, se enfrió a 0°C y se inactivó con cloruro amónico sat. aq.. La mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite incoloro, que a continuación se purificó mediante biotage, eluyendo con EtOAc al 0-25% EtOAc/hexano para aislar 3,1 g (61%) de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina-1- carboxilato tert-butilo como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,02 - 5,90 (m, 1H), 5,32 (dd, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 2H), 3,73 (br. s., 2H), 3,19 (br. s., 2H), 1,78 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 11H), 1,21 (s, 3H).

Intermedio 9



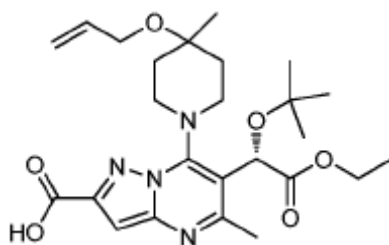
Sal de cloruro de hidrógeno de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina: Una mezcla de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,10 g, 12,1 mmol) y HCl/dioxano 4N (15 ml, 60,0 mmol) se agitó a ta durante 3 h. A continuación, se concentró en vacío para obtener 2,2 g (95%) de clorhidrato de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina como un sólido marrón claro. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 4H), 2,06 (dd, J = 15,3, 2,5 Hz, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 3H).

Intermedio 10

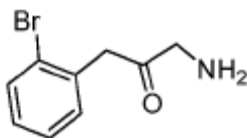


(S)-etilo 7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-tert-butoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a] pirimidina-2-carboxilato de metilo: Una mezcla de 6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (1 g, 2,51 mmol), sal de cloruro de hidrógeno de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (0,723 g, 3,77 mmol), Se agitó base de Hunig (1,317 ml, 7,54 mmol) en DMF (15 ml) a ta durante 16 h. A continuación, se concentró y se purificó mediante biotage para aislar 7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-tert-butoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (1 g, 69%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 6,11 - 6,01 (m, 1H), 5,86 (br. s., 1H), 5,45 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,90 - 3,25 (br. s., 4H), 2,63 (s, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,25 - 1,21 (m, 12H). LCMS (M+1) = 517,43.

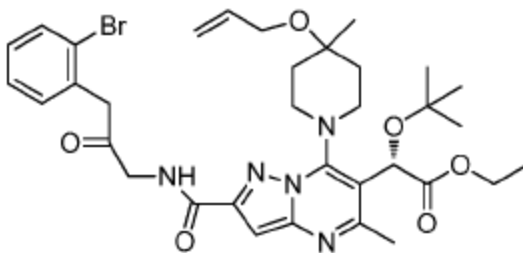
Intermedio 11



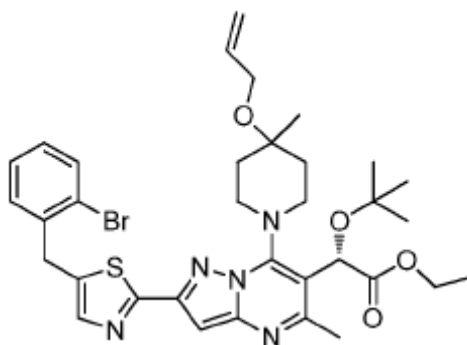
Ácido (S)-7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-tert-butoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico: Una mezcla de 7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-tert-butoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (1 g, 1,936 mmol), NaOH (1,936 ml, 1,936 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a ta durante 16 h. A continuación, se concentró y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de HCl 1 N. A continuación, se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener ácido (S)-7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-tert-butoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico (700 mg, 68%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,17 - 6,00 (m, 1H), 5,99 - 5,82 (m, 1H), 5,76 - 5,58 (m, 1H), 5,46 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 5,31 - 5,19 (m, 2H), 4,50 - 3,50 (m, 2 H), 4,34 - 4,12 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,37 (s, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 12H) LCMS (m + 1) = 489,19.

Intermedio 12

5
10
15
1-amino-3-(2-bromofenil)propan-2-ona•HCl: A una solución a -78°C de LiHMDS/THF 1M (35,5 ml, 35,5 mmol) en THF (100 ml) se añadió, gota a gota, THF (10 ml) de 2-isocianoacetato de metilo (3,18 g, 32,1 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una solución en THF (20 ml) de cloruro de 2-(2-bromofenil)acetilo (5 g, 21,41 mmol) durante 5 min. Después de 1 h, el baño frío se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. A continuación, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se sometió a reflujo con HCl conc. (60 ml) durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a alto bajo vacío para dar 1-amino-3-(2-bromofenil)propan-2-ona•HCl (2,7 g, 10,21 mmol, 47,7% de rendimiento) como un sólido de color canela. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (dd, J= 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (ddd, J= 8,0, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,07 (s., 2H). LCMS (M+2+H) = 230,1.

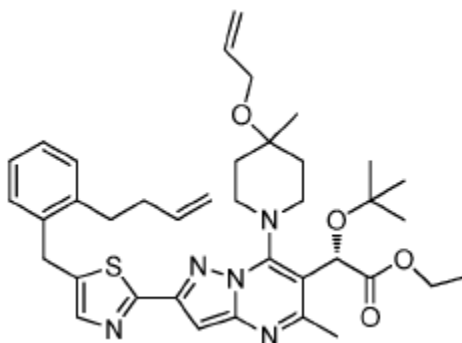
Intermedio 13

25
30
35
40
45
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de ácido (S)-7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (500 mg, 1,023 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (0,099 ml, 1,126 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió cloruro de ácido bruto a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-bromofenil)propan-2-ona•HCl (406 mg, 1,535 mmol) y DIEA (1,072 ml, 6,14 mmol) en CH₂Cl₂ (100,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultra rápida en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/Hex como eluyente) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (520 mg, 0,744 mmol, 72,7% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,62 (dd, J= 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,02 (ddt, J = 17,2, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,90 (br. s., 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 5,12 (br. s., 1H), 4,45 (dd, J= 8,1, 5,0 Hz, 2H), 4,32 - 4,12 (m, 3H), 4,04 - 4,02 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,72 - 1,70 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,26 - 1,22 (m, 12H). LCMS (M+2+H) = 700,5.

Intermedio 14

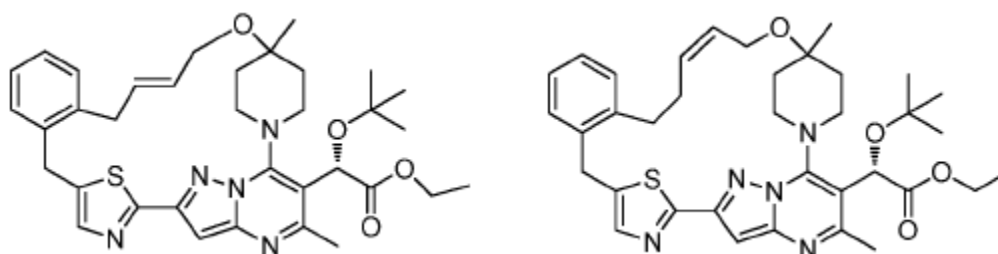
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-bromobencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi) acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-bromobencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (520 mg, 0,744 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (331 mg, 0,819 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y a 60°C durante 5 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-bromobencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (320 mg, 0,459 mmol, 61,7% de rendimiento) como pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,09 - 6,00 (m, 1H), 5,92 (br. s., 1H), 5,43 (d, J= 17,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 - 4,27 (m, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,72 (br. s., 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,30 - 1,21 (m, 12H). LCMS (M+2+H) = 698,5.

Intermedio 15



2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: En un recipiente 5 ml se colocó 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-bromobencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (100 mg, 0,144 mmol), ácido but-3-en-1-ilborónico (43,0 mg, 0,431 mmol), Ag₂O (83 mg, 0,359 mmol), K₂CO₃ (79 mg, 0,574 mmol) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se desgasificó durante 15 min. A continuación, se añadió un aducto de PdCl₂(Dppf) • CH₂Cl₂ (11,72 mg, 0,014 mmol) y la desgasificación se continuó durante otros 5 min. A continuación, el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 80°C (temp. del baño de aceite) durante 72 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 25 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (37 mg, 0,055 mmol, 38,4% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,07 - 5,83 (m, 3H), 5,41 (dd, J= 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,16 - 4,97 (m, 3H), 4,30, 4,14 (m, 5H), 4,01 (d, J= 4,7 Hz, 2H), 3,52 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,36 (br. s., 3H), 1,27 - 1,19 (m, 12H). LCMS (M+H) = 672,6.

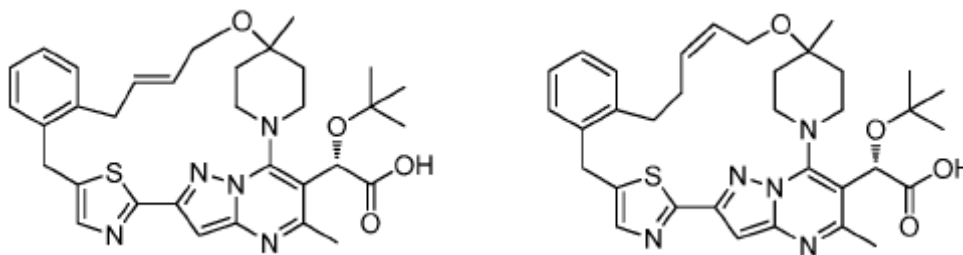
Intermedios 16 y 17



(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]dotriaconta- y (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22Z)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]dotriaconta de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (37 mg, 0,055 mmol) en DCE (15 ml) a 70°C se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2ª generación (2,415 mg, 3,85 μmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar dos productos. primera elución, anillo más pequeño Intermedio 16: Primera elución, compuesto de anillo pequeño; (2S)-2-(tert-butoxi)-2-

[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7,0^{15,20}}}]dotriaconta- (3 mg, 4,76 μ mol, 8,65% de rendimiento): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,15 (dt, J= 15,6, 5,9 Hz, 1H), 5,96 (dt, J= 15,6, 5,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 6H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,71 (d, J= 4,3 Hz, 2H), 2,83 (d, J= 10,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (d, J= 10,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,19 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 630,45. Intermedio 17: Segunda elución, compuesto de anillo más grande; (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7,0^{15,20}}}]dotriaconta de etilo (7 mg, 10,87 μ mol, 19,74% de rendimiento): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,04 - 7,02 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,99 - 5,89 (m, 2H), 4,64 (t, J=11,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,09 (m, 5H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,95 (d, J=4,4 Hz, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,22 - 1,18 (m, 3H). LCMS (M+H) = 644,5

Ejemplos 1 y 2

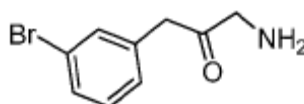


Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7,0^{15,20}}}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,22-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-4,27-dimetil-26-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7,0^{15,20}}}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético: La mezcla de ésteres de la etapa anterior se trataron con NaOH 1 N (0,033 ml, 0,033 mmol) en MeOH (0,7 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar dos compuestos.

Ejemplo 1: Primera elución; ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7,0^{15,20}}}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,22-decaen-3-il]acético (1,1 mg, 1,737 μ mol, 36,5% de rendimiento) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,18 - 6,09 (m, 1H), 5,98-5,91 (m, 2H), 4,61 (t, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=3,8 Hz, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 4,02 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (d, J=5,3 Hz, 2H), 2,98 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,56 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 1,32 (s, 12H). LCMS (M+H) = 602,5.

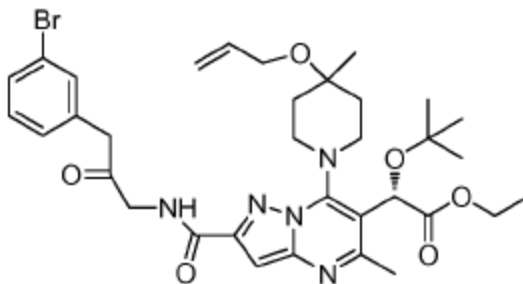
Ejemplo 2: Segunda elución; ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-4,27-dimetil-26-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7,0^{15,20}}}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (2,5 mg, 3,86 μ mol, 81% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,00 (br. s., 1H), 5,95 - 5,90 (m, 2H), 4,66 (t, J=11,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,95 (d, J=4,3 Hz, 2H), 3,13-2,99 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,62 - 2,41 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,28 (s, 3H). LCMS (M+H) = 616,5

Intermedio 18



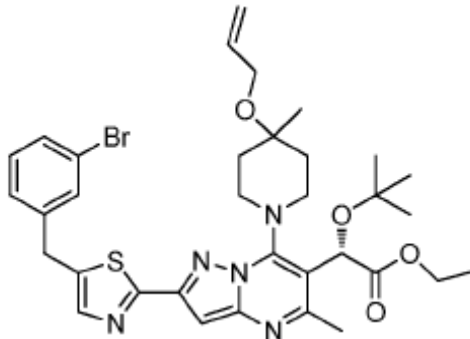
1-amino-3-(3-bromofenil)propan-2-ona•HCl: A una solución a -78°C de LiHMDS/THF 1M (35,5 ml, 35,5 mmol) en THF (100 ml) se añadió, gota a gota, una solución en THF (10 ml) de 2-isocianoacetato de metilo (3,18 g, 32,1 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una solución en THF (20 ml) de cloruro de 2-(3-bromofenil)acetilo (5 g, 21,41 mmol) durante 5 min. Después de 1 h, el baño frío se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. A continuación, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se sometió a reflujo con HCl conc. (60 ml) durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron bajo alto vacío para dar 1-amino-3-(3-bromofenil)propan-2-ona•HCl (3,7 g, 13,99 mmol, 65,3% de rendimiento) como un sólido de color canela. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,94 (s, 2H). LCMS (M+2+H) = 230,1.

Intermedio 19



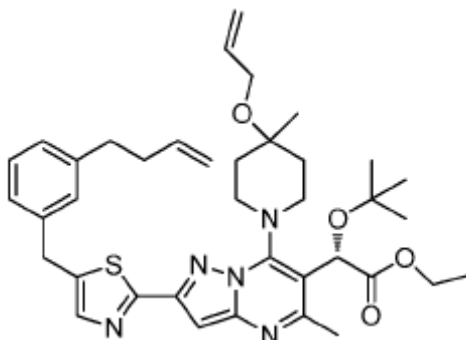
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(3-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de ácido (S)-7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (520 mg, 1,064 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (0,585 ml, 1,171 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió cloruro de ácido bruto a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(3-bromofenil)propan-2-ona•HCl (422 mg, 1,596 mmol) y DIEA (1,115 ml, 6,39 mmol) en CH₂Cl₂ (10,00 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/Hex como eluyente) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(3-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (600 mg, 0,859 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (br. s., 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,03 (ddt, J=17,1, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,90 (br. s., 1H), 5,38 (dq, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (br. s., 1H), 4,45 - 4,39 (m, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 3H), 4,06 - 4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,73 (br. s., 1H), 1,39 (br. s., 3H), 1,27 - 1,19 (m, 12H). LCMS (M+2+H) = 700,5.

Intermedio 20



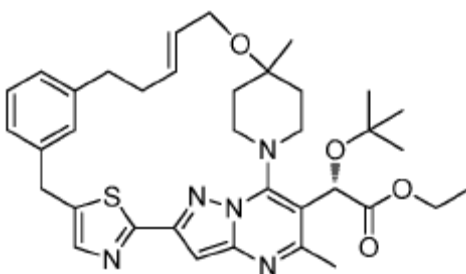
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(3-bromobencilo)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(3-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (400 mg, 0,573 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (255 mg, 0,630 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y a 60°C durante 5 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(3-bromobencilo)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (250 mg, 0,359 mmol, 62,7% de rendimiento) como pasta espesa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,03 (ddt, J=17,1, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,91 (br. s., 1H), 5,41 (dd, J=17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 5H), 4,02 (d, J=5,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,07 - 1,89 (m, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,27 - 1,18 (m, 12H). LCMS (M+2+H) = 698,5.

Intermedio 21



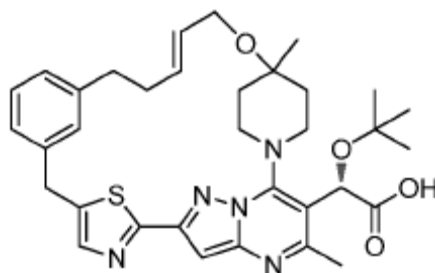
2-(7-(4-aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(3-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: Un recipiente de microondas 5 ml se cargó con 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(3-bromobencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (150 mg, 0,215 mmol), ácido but-3-en-1-ilborónico (64,5 mg, 0,646 mmol), Ag₂O (125 mg, 0,538 mmol), K₂CO₃ (119 mg, 0,861 mmol) y THF (3 ml) y la mezcla resultante se desgasificó durante 15 min. A continuación, se añadió aducto PdCl₂(Dppf)•CH₂Cl₂ (17,58 mg, 0,022 mmol) y la desgasificación continuó durante otros 5 min. A continuación, el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 80°C (temperatura del baño de aceite) durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, NaHCO₃ sat., salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 25 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(3-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (20 mg, 0,030 mmol, 13,83% de rendimiento) como pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,07 - 5,84 (m, 4H), 5,41 (dd, J=17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,16 - 4,97 (m, 4H), 4,29 - 4,14 (m, 6H), 4,01 (d, J=5,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 2,08 - 1,90 (m, 3H), 1,71 (br. s., 1H), 1,37 (d, J=2,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 12H). LCMS (M+H) = 672,5.

Intermedio 22



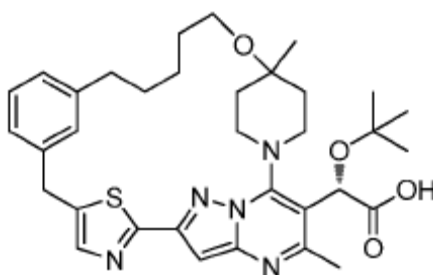
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18,22-decaen-3-il]acetato de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(3-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (15 mg, 0,022 mmol) en DCE (5 ml) a 70°C se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs 2^a generación (0,979 mg, 1,563 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (3 mg, 4,66 μmol, 20,87% de rendimiento) como pasta espesa contaminada con algunas impurezas. Se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,76 - 7,75 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,72 - 5,55 (m, 3H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 4H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,89 (td, J=11,9, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,04 (d, J=11,3 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J=13,9, 7,1, 3,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,04 (dd, J=14,0, 2,4 Hz, 1H), 1,86 (dd, J=13,6, 2,5 Hz, 1H), 1,74 (td, J=12,8, 4,4 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 644,5.

Ejemplo 3



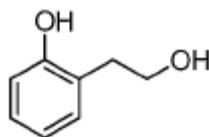
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18,22-decaen-3-il]acético: A una solución de (2S)-tert-butoxi((22E)-4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1~6,9~.1~10,13~.1~15,19~.0~2,7~]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18, 22-decaen-3-il]acetato etilo (3 mg, 4,66 µmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (0,023 ml, 0,023 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18,22-decaen-3-il]acético (1,5 mg, 2,314 µmol, 49,7% de rendimiento) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 5,90 (br. s., 1H), 5,71 - 5,61 (m, 1H), 5,61 - 5,53 (m, 1H), 4,43 (t, J=11,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,26 (br. s., 1H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,73 - 2,56 (m, 7H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (M+H) = 616,4.

Ejemplo 4



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18-nonaen-3-il]acético: A una mezcla de ácido (2S)-tert-butoxi((22E)-4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1~6,9~.1~10,13~.1~15,19~.0~2,7~]tritiaconta-2,4,6(33),8, 10,12,15(31),16,18,22-decaen-3-il]acético (20 mg, 0,032 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 10% Pd/C (3,46 mg, 3,25 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno en globo durante 5 h. A continuación, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18-nonaen-3-il]acético (9 mg, 0,014 mmol, 42,6% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,3 Hz, 3H), 5,88 (br. s., 1H), 4,36 - 4,15 (m, 4H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,44 - 3,23 (m, 4H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 2,06 (d, J=13,1 Hz, 4H), 1,94 - 1,78 (m, 3H), 1,71 - 1,48 (m, 4H), 1,40 (td, J=11,5, 5,9 Hz, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 14H), 1,25 (s, 3H). LCMS (M+H) = 618,4.

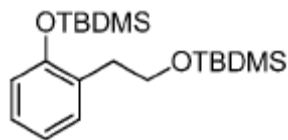
Intermedio 23



2-(2-hidroxietil)fenol: A una solución fría (0°C) de ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (10 g, 65,7 mmol) en THF (150 ml) se añadió Et₃N (10,08 ml, 72,3 mmol) seguido de cloroformiato de etilo (6,31 ml, 65,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación los sólidos se filtraron y el filtrado se añadió a una solución enfriada (0°C) de NaBH₄ (30,73 g, 99 mmol) en THF acuoso al 50%. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se digirió en agua (200 ml) y éter (500 ml). La capa de éter se separó, se lavó con Na₂CO₃ 2 M, agua, ácido cítrico 1 M y agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para

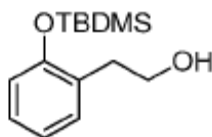
dar 2-(2-hidroxietil)fenol (7 g, 50,7 mmol, 77% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (td, $J=7,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=8,0$, 1,0 Hz, 1H), 6,88 (td, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J=5,8$, 5,0 Hz, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H).

Intermedio 24



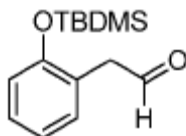
Tert-butil(2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)fenoxi)dimetilsilano: A una solución de 2-(2-hidroxietil)fenol (6 g, 43,4 mmol) en DMF (150 ml) a 0°C se añadió imidazol (8,87 g, 130 mmol) seguido de TBDMS-C1 (19,64 g, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2X 200 ml). A continuación, la capa de éter se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-10% EtOAc/hexano; columna de 300 g) para proporcionar tert-butil(2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)fenoxi)dimetilsilano (10,4 g, 28,4 mmol, 65,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J=8,0$, 1,1 Hz, 1H), 3,81 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,06 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,28 (s, 6H), 0,02 (s, 6H).

Intermedio 25



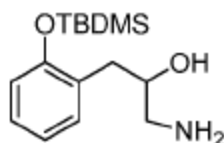
2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)ethanol: A una solución de tert-butil(2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)fenoxi) dimetilsilano (8,87 g, 24,19 mmol) en etanol (100 ml) se añadió PPTS (0,608 g, 2,419 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 h. A continuación, los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (5-30% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)ethanol (4,4 g, 17,43 mmol, 72,1% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (dd, $J=7,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (td, $J=7,7$, 1,7 Hz, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,84 (dd, $J=8,1$, 1,0 Hz, 1H), 3,86 (q, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 1,62 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

Intermedio 26



2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetaldehído: A una solución de 2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)ethanol (4,3 g, 17,03 mmol) en CH_2Cl_2 (120 ml) a 0°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (10,84 g, 25,6 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, y a continuación la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. A continuación, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con solución sat. de NaHCO_3 (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (5-30% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetaldehído (3,4 g, 13,58 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 9,72 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J=7,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,90 (dd, $J=8,1$, 0,9 Hz, 1H), 3,66 (d, $J=2,2$ Hz, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,29 (s, 6H).

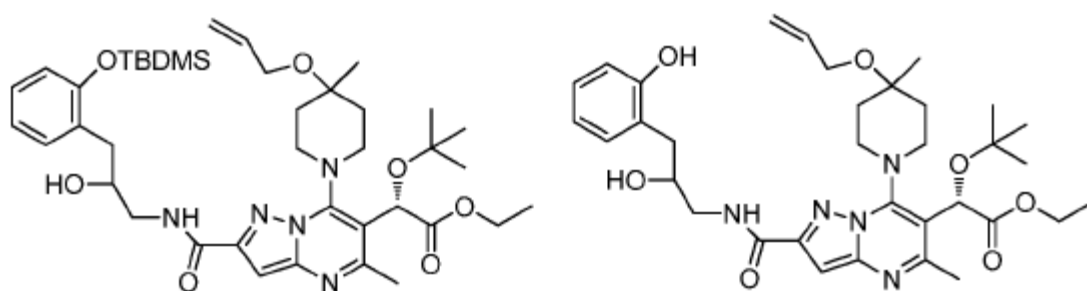
Intermedio 27



1-amino-3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-2-ol: Se añadió TMS-CN (2,002 ml, 14,94 mmol) gota a gota a una mezcla de 2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetaldehído (3,4 g, 13,58 mmol) y ZnI_2 (0,217 g, 0,679 mmol) en un matraz

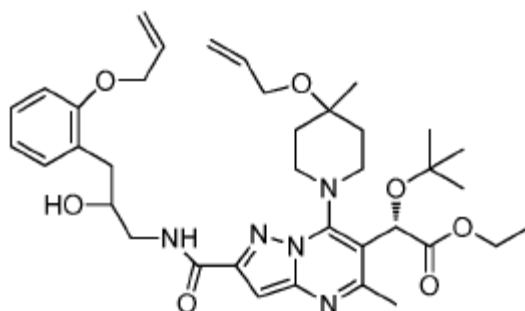
de fondo redondo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, el éter de cianhidrina en bruto se disolvió en éter (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de LAH 2M/THF 2 M (7,47 ml, 14,94 mmol) en éter (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió agua (1 ml) gota a gota, seguido de NaOH al 15% (1 ml) y a continuación agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 min (se formaron precepitos amarillos granulares). El filtrado, el secado (Na_2SO_4) y la concentración proporcionaron un 1-amino-3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-2-ol (2,2 g, 7,82 mmol, 57,6% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (dd, $J=7,4$, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (td, $J=7,7$, 1,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,84 (dd, $J=8,1$, 1,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,62 (dd, $J=12,9$, 7,7 Hz, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,29 (s, 6H).

Intermedios 28 y 29



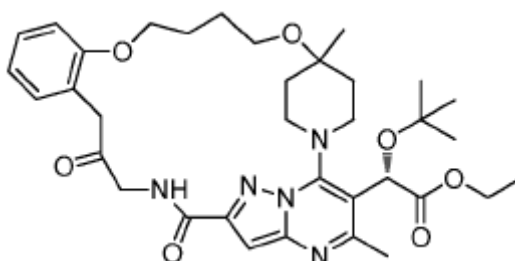
(2S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)etilo y (2S)acetato de (2S)-etilo y 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo: A una solución de ácido (S)-7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (2,2 g, 4,50 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (2,477 ml, 4,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, el cloruro de ácido bruto se añadió a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-2-ol • HCl (1,861 g, 5,85 mmol) y DIEA (3,93 ml, 22,51 mmol) en CH₂Cl₂ (300,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70%) EtOAc/Hex como eluyente) para dar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo (1,7 g, 2,261 mmol, 50,2% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,21 (dt, J=7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,95 (tt, J=7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 5,95 (td, J=11,1, 5,2 Hz, 2H), 5,35 (dd, J=17,2, 1,9 Hz, 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,72 (br. s., 2H), 3,53 - 3,38 (m, 1H), 3,15 (br. s., 1H), 3,09 (br. s., 1H), 2,98 - 2,82 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,88 (br. s., 1H), 1,69 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,26 - 1,23 (m, 12H), 1,04 (s, 9H), 0,27 (s, 6H). LCMS (M+H) = 753,7, y el fenol desprotegido 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo (0,8 g, 1,254 mmol, 27,9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (br. s., 1H), 7,20 - 7,07 (m, 3H), 6,87 (qd, J=7,4, 6,3 Hz, 2H), 6,12 - 5,94 (m, 2H), 5,45 - 5,35 (m, 1H), 5,14 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,62 (br. s., 1H), 4,28 - 4,04 (m, 6H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,62 (ddd, J=14,3, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,43 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,29 (br. s., 1H), 3,11 - 2,96 (m, 2H), 2,89 (dd, J=14,1, 6,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,86 (br. s., 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,33 - 1,18 (m, 12H). LCMS (M+H) = 638,7.

Intermedio 30



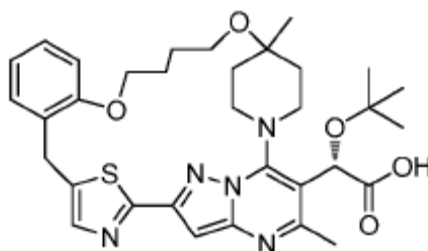
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-hidroxipropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo (400 mg, 0,627 mmol) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (87 mg, 0,627 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 10 min. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,064 ml, 0,753 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2X 25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-hidroxipropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo (310 mg, 0,457 mmol, rendimiento 72,9%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,95 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,12 - 6,03 (m, 1H), 6,01 - 5,79 (m, 2H), 5,47 - 5,40 (m, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 5,28 (dd, J=10,6, 1,1 Hz, 1H), 5,04 (br. s., 1H), 4,59 (dt, J=5,1, 1,5 Hz, 2H), 4,31 - 4,10 (m, 4H), 3,98 (d, J=4,6 Hz, 2H), 3,76 (br. s., 2H), 3,45-3,39(m, 1H), 3,01 - 2,83 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,71 (br. s., 1H), 1,34 (s, 3H), 1,26 - 1,20 (m, 12H), 4 protones faltantes de piperidina. LCMS (M+H) = 678,7.

Intermedio 31



(2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-10,13-dioxo-21,26-dioxa-1,5,7,8,11-pentaazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}] dotriacont-2,4,6(32),8,15(20),16,18-heptaen-3-il}acetato de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-hidroxipropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo (150 mg, 0,221 mmol) en DCE (30 ml) a 70°C catalizador se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2^a generación (11,09 mg, 0,018 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. En este punto, LCMS indicó el consumo del material de partida y la presencia del producto deseado como principal (ciclado, mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros). A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con MeOH (5 ml) y se añadió 10% Pd/C (23,55 mg, 0,022 mmol). A continuación, la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno en globo durante 1 h. En este punto, LCMS indicó la reducción del doble enlace. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita y la almohadilla se lavó con metanol. A continuación, el filtrado se concentró, se secó bajo alto vacío. A continuación, el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadieron tamices 4A° en polvo (300 mg) y NMO (38,9 mg, 0,332 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 min, se añadió TPAP (7,78 mg, 0,022 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentró y se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 25 g) para dar el producto deseado (62 mg, 0,095 mmol, 43,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (t, J=7,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,32 (dd, J=5,0, 3,9 Hz, 2H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 3,73 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 2,98 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,93 (dd, J=13,6, 2,2 Hz, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 5H), 1,68 - 1,63 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,22 (t, J=7,1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 650,6.

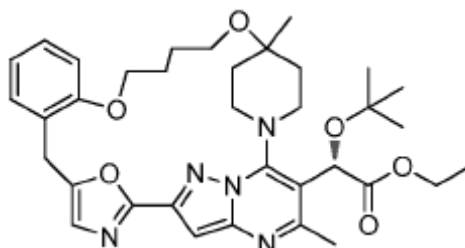
Ejemplo 5



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]

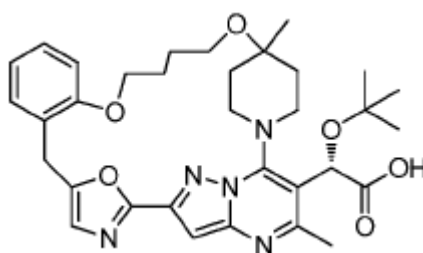
tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il}acético: A una solución de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-10,13-dioxo-21,26-dioxa-1,5,7,8,11-pentaazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32), 8,15(20),16,18-heptaen-3-il}acetato de etilo (20 mg, 0,031 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió reactivo de Lawesson (24,90 mg, 0,062 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,363 ml, 0,363 mmol) en MeOH (2 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il}acético (26 mg, 0,040 mmol, 54,9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,22 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 5,99 (br. s., 1H), 4,59 (t, J=11,9 Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,16 (br. s., 2H), 4,06 - 3,93 (m, 1H), 3,52 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,18 (br. s., 1H), 2,65 (br. s., 4H), 2,29 (br. s., 1H), 2,22 - 2,07 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 1H), 1,31 (br. s., 12H). LCMS (M+H) = 620,5.

Intermedio 32



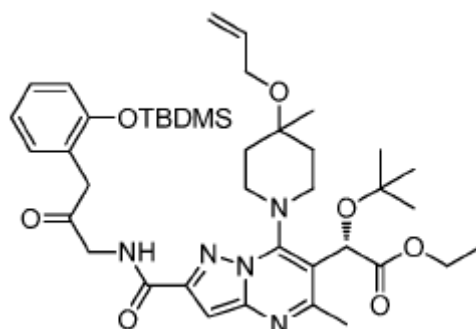
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il}acetato de etilo: A una solución agitada de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-10,13-dioxo-21,26-dioxa-1,5,7,8,11-pentaazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32),8,15(20),16,18-heptaen-3-il}acetato de etilo (60 mg, 0,092 mmol), Ph₃P (72,7 mg, 0,277 mmol) y TEA (0,064 ml, 0,462 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió CCl₄ (0,027 ml, 0,277 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. y a continuación a 40°C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (8 mg, 0,013 mmol, 13,71% de rendimiento) como pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (td, J=7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 6H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,75 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (td, J=13,0, 4,7 Hz, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 632,6.

Ejemplo 6



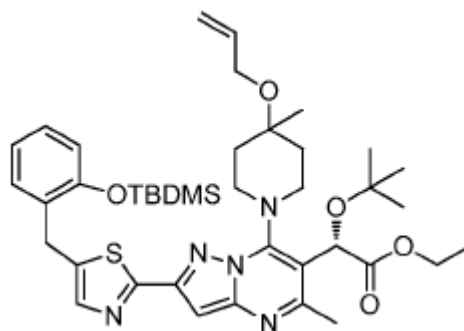
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il}acético: A una solución de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il}acetato de etilo (8 mg, 0,013 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió NaOH 1N (0,063 ml, 0,063 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (5,9 mg, 9,77 μmol, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,36 (t, J=11,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 4H), 3,47 - 3,31 (m, 2H), 2,64 (d, J=11,6 Hz, 1H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,82 - 1,65 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). LCMS (M+H) = 604,6.

Intermedio 33



(S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (2S)-etilo (1,5 g, 1,995 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadieron tamices 4A en polvo (2 g) y NMO (0,350 g, 2,99 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 min, se añadió TPAP (0,070 g, 0,199 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. A continuación, el filtrado se concentró y se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 80 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (850 mg, 1,133 mmol, 56,8% de rendimiento) como un sólido blanco. También se recuperaron 330 mg de material de partida. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (br. s., 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (td, J=7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 6,03 (ddt, J=17,2, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,85 (br. s., 1H), 5,38 (dd, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,13 (br. s., 1H), 4,35 (t, J=5,0 Hz, 2H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,75 (br. s., 1H), 1,45 (s, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 12H), 1,01 (s, 9H), 0,29 (s, 6H), 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 750,7.

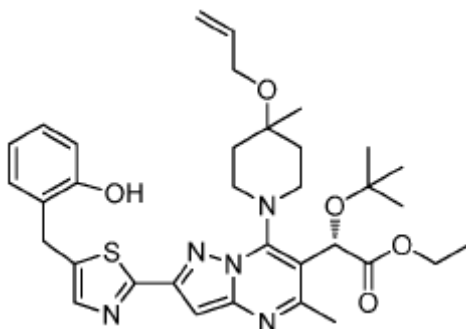
Intermedio 34



2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-((tertbutildimetilsilil)oxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (200 mg, 0,267 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió reactivo de Lawesson (162 mg, 0,400 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y a 60°C durante 5 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (110 mg, 0,147 mmol, 55,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (td, J=7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=8,0, 0,9 Hz, 1H), 6,03-5,99 (m, 1H), 5,88 (br. s., 1H), 5,41 (dd, J=17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 5H), 4,02 (d, J=5,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,73 (br. s., 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 - 1,19 (m, 12H), 1,03 (s, 9H), 0,29 (s, 6H), 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 749,5.

Intermedio 35

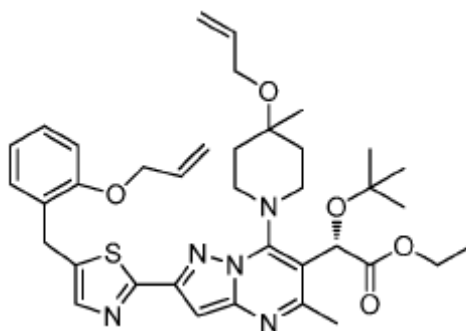
5



2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxi-bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi) acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (106 mg, 0,142 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una solución 1 M de TBAF (0,156 ml, 0,156 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (5-70%, EtOAc/hexano; 25 g de columna) para proporcionar 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxi-bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (74 mg, 0,117 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,22 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (td, J=7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,14 - 6,00 (m, 1H), 5,92 (br. s., 1H), 5,44 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,17 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 5H), 4,02 (d, J=5,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 3H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 - 1,19 (m, 12H). LCMS (M+H) = 634,4.

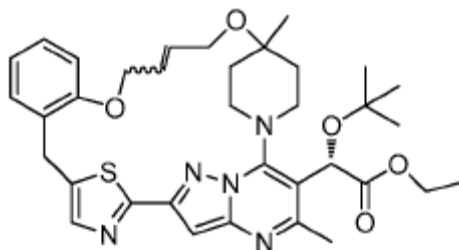
Intermedio 36

25



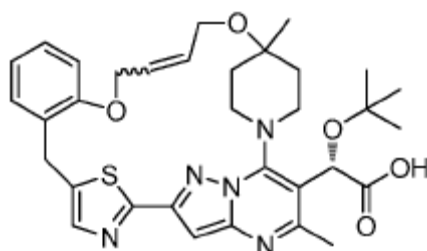
2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(allyloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxi-bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (68 mg, 0,107 mmol) en DMF (2 ml) se añadió K₂CO₃ (29,7 mg, 0,215 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 10 min. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,018 ml, 0,215 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2X 25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano; columna de 25 g) para proporcionar 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(allyloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (60 mg, 0,089 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (td, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,15 - 6,00 (m, 2H), 5,89 (br. s., 1H), 5,48 - 5,39 (m, 2H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 5,16 (d, J=10,9 Hz, 1H), 4,61 (dt, J=5,1, 1,5 Hz, 2H), 4,30 - 4,12 (m, 5H), 4,03 (d, J=5,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,38 (s., 3H), 1,26 - 1,22 (m, 12H)). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 674,6.

Intermedio 37



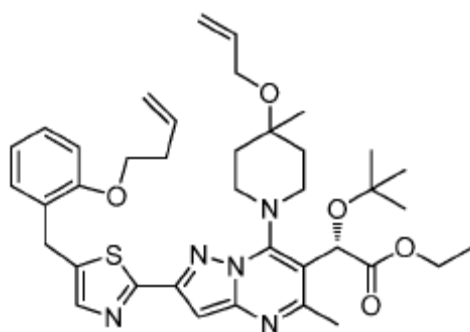
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acetato de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(aliloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (55 mg, 0,082 mmol) en DCE (50 ml) a 70°C se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2ª generación (5,11 mg, 8,16 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (40 mg, 0,062 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanquecino (geometría y posición del doble enlace desconocidas). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,22 (td, J=7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,28 (dt, J=15,6, 5,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 2H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,95 (dd, J=13,6, 2,4 Hz, 1H), 1,79 (td, J=13,0, 4,6 Hz, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,29 - 1,27 (s, 9H), 1,21 - 1,19 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 646,6.

Ejemplo 7



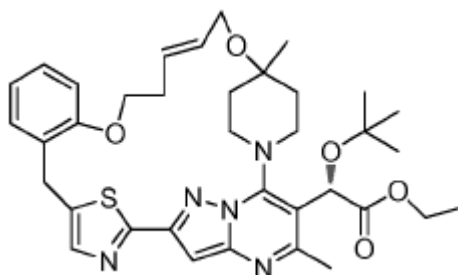
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]ácido: A una solución de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il] acetato de etilo (40 mg, 0,062 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH 1 N (0,310 ml, 0,310 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (24 mg, 0,039 mmol, 62,7% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,27 (dd, J=7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (td, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 6,33 - 6,21 (m, 2H), 6,01 (br. s., 1H), 4,86 - 4,74 (m, 2H), 4,62 (t, J=11,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 - 4,02 (m, 3H), 3,11 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,96 (dd, J=13,8, 2,1 Hz, 1H), 1,75 (td, J=13,2, 4,6 Hz, 1H), 1,65 (td, J=13,3, 4,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). LCMS (M+H) = 618,5.

Intermedio 38



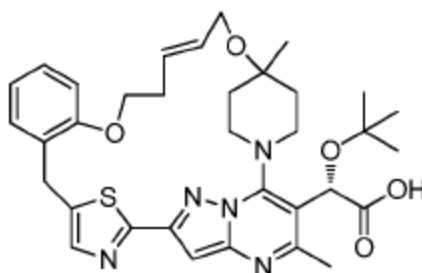
2-(7-(4-aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(but-3-en-1-iloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una mezcla de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (100 mg, 0,158 mmol), but-3-en-1-ol (0,036 ml, 0,473 mmol), Ph_3P (124 mg, 0,473 mmol) en THF (3 ml) se añadió DIAD (0,092 ml, 0,473 mmol) y la mezcla se agitó a ta
 5 durante 16 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 X 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(but-3-en-1-iloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (90 mg, 0,131 mmol, 83% de rendimiento) como una pasta espesa. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (td, $J=7,4$, 1,0 Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,34 (br. s., 1H), 6,08
 10 - 6,00 (m, 1H), 5,97 - 5,88 (m, 2H), 5,43 (d, $J=17,0$ Hz, 1H), 5,24 - 5,10 (m, 3H), 5,05 - 4,94 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 4,08 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 3H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,73 (br. s., 1H), 1,38 (br. s., 3H), 1,26 - 1,20 (m, 12H). LCMS ($M+H$) = 688,7.

Intermedio 39



(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-yl]acetato de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-5-(2-(but-3-en-1-iloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (90 mg, 0,131 mmol) en DCE (90 ml) a 70°C se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs 2ª generación (8,20 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (70 mg, 0,106 mmol, 81% de rendimiento) (posición del doble enlace no confirmada, contaminada con una pequeña cantidad de otro isómero). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,38 - 6,29 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,95 - 5,87 (m, 1H), 5,01 (dt, $J=12,5$, 6,3 Hz, 1H), 4,56 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 7H), 4,06 - 3,99 (m, 2H),
 25 3,01 (d, $J=10,9$ Hz, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,95 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 1,77 (td, $J=13,0$, 4,5 Hz, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,34-1,27(m, 12H). LCMS ($M+H$) = 660,6.

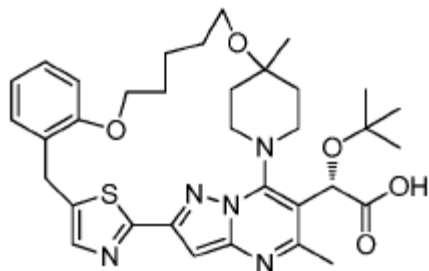
Ejemplo 8



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-yl]acético: A una solución de acetato de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-yl]acetato de etilo (70 mg, 0,106 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH 1 N (0,530 ml, 0,530 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (50 mg, 0,075 mmol, 70,9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,33 (dt, $J=15,4$, 6,2 Hz, 1H), 5,97 (br. s., 1H), 5,91 (dt, $J=15,4$, 6,2 Hz, 1H), 4,59 (t, $J=11,1$ Hz, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 3H), 3,16 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 2,73 - 2,67 (m,
 40
 45

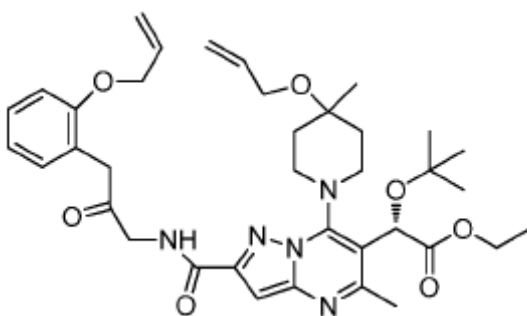
3H), 2,66 (s, 3H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,97 (dd, J=13,8, 2,3 Hz, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 2H), 1,35 - 1,30 (m, 12H). LCMS (M+H) = 632,6.

Ejemplo 9



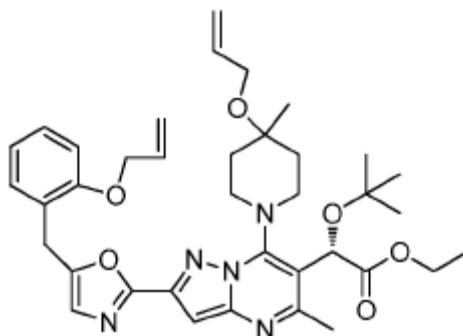
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,28-dimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3il} acético: A una solución del ejemplo 8 (15 mg, 0,024 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 10% Pd/C (2,53 mg, 2,374 µmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno en globo durante 16 h. A continuación, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (7 mg, 0,011 mmol, 46,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,63 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,03 (t, J=11,3 Hz, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 3H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,47 (t, J=10,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,40 (d, J=11,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 634,6.

Intermedio 40



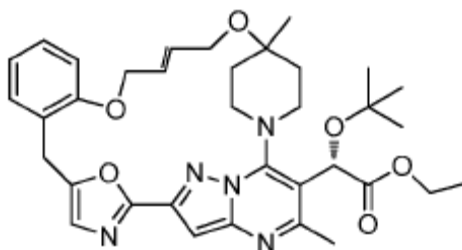
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (220 mg, 0,325 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadieron tamices 4A° en polvo (1 g) y NMO (57,0 mg, 0,487 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 min, se añadió TPAP (11,41 mg, 0,032 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. En este punto, LCMS indicó finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. A continuación, el filtrado se concentró y se purificó mediante biotage (0-50% EtOAc/hexano; columna de 25 g) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (130 mg, 0,192 mmol, 59,3% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (br. s., 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (dd, J=7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,10 - 5,96 (m, 2H), 5,87 (br. s., 1H), 5,44 - 5,34 (m, 2H), 5,31 - 5,24 (m, 1H), 5,10 (br. s., 1H), 4,59 (dt, J=5,2, 1,4 Hz, 2H), 4,41 (t, J=4,6 Hz, 2H), 4,30 - 4,11 (m, 3H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,06-1,95(m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,39 (br. s., 3H), 1,28 - 1,21 (m, 12H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 676,7.

Intermedio 41



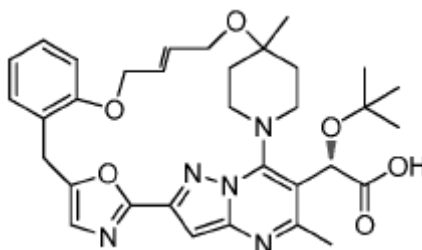
2-(7-(4-allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-allyloxi)bencil)oxazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución agitada de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (120 mg, 0,178 mmol), Ph_3P (140 mg, 0,533 mmol) y TEA (0,124 ml, 0,888 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió hexafluoroetano (126 mg, 0,533 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice y se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(aliloxi)bencil) oxazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (80 mg, 0,122 mmol, 68,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,91 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,05 (dt, $J=10,4$, 5,1 Hz, 1H), 6,09 (dt, $J=10,5$, 5,2 Hz, 1H), 5,88 (br. s., 1H), 5,50 - 5,40 (m, 2H), 5,29 (dq, $J=10,6$, 1,4 Hz, 1H), 5,21 (dd, $J=10,4$, 1,6 Hz, 1H), 4,60 (dt, $J=5,1$, 1,5 Hz, 2H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 3H), 1,78-1,72(m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,27 - 1,21 (m, 12H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 658,7.

Intermedio 42



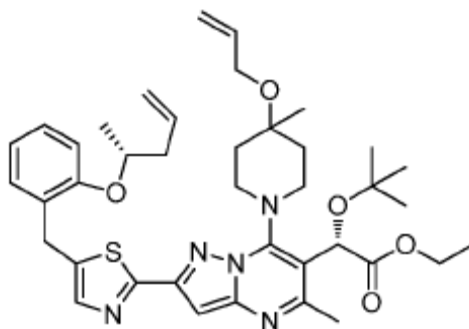
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acetato de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(aliloxi)bencil) oxazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (75 mg, 0,114 mmol) en DCE (75 ml) a 70°C se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2ª generación (7,14 mg, 0,011 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (35 mg, 0,056 mmol, 48,7% de rendimiento) como un sólido blanquecino (geometría y posición del doble enlace desconocidas, contaminado con otro isómero). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (dd, $J=7,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,88 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,33 - 6,25 (m, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 3H), 4,34 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 4H), 3,06 (dt, $J=11,3$, 1,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,09 (dd, $J=13,7$, 2,2 Hz, 1H), 1,97 (dd, $J=13,7$, 2,2 Hz, 1H), 1,77 (td, $J=13,2$, 4,6 Hz, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,21 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LCMS (M+H) = 630,6.

Ejemplo 10



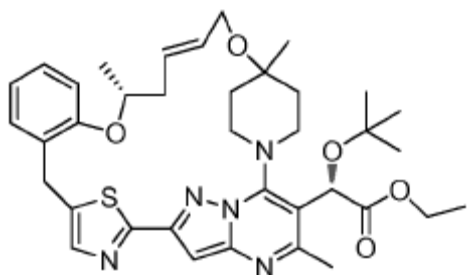
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,22,7-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético: Una solución de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acetato de etilo (35 mg, 0,056 mmol) en MeOH (1,5 ml) se trató con NaOH 1 N (0,278 ml, 0,278 mmol) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (22 mg, 0,035 mmol, 62,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (dd, J=7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 6,93 (td, J=7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,27 (m, 1H), 6,14 (dt, J=15,6, 4,7 Hz, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 4,81 - 4,67 (m, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,35 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,15 - 3,91 (m, 4H), 3,25 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 2,00 (d, J=13,7 Hz, 1H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS (M+H) = 602,6.

Intermedio 43



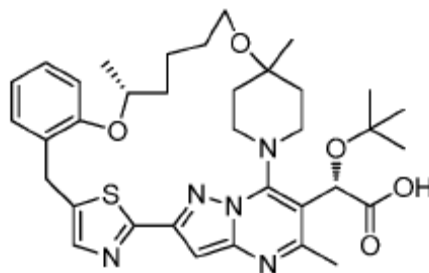
2-(7-(4-aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5-(2-((R)-pent-4-en-2-iloxi)bencil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una mezcla de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (100 mg, 0,158 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (40,8 mg, 0,473 mmol), Ph₃P (124 mg, 0,473 mmol) en THF (3 ml) se añadió DEAD (0,075 ml, 0,473 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 X 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5-(2-((R)-pent-4-en-2-iloxi)bencil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (30 mg, 0,043 mmol, 27,1% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,10 - 5,96 (m, 1H), 5,86 (ddt, J=17,1, 10,0, 7,1 Hz, 2H), 5,42 (d, J=17,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,07 (m, 3H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 6H), 4,02 (d, J=4,9 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,40 (dt, J=13,8, 6,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,73 (br. s., 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 1,21 (m, 12H). 4 protones de piperidina faltantes LCMS (M+H) = 702,7.

Intermedio 44



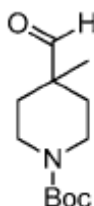
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24E)-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acetato de etilo: A una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5-(2-((R)-pent-4-en-2-iloxi)bencil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi) acetato de (S)-etilo (30 mg, 0,043 mmol) en DCE (30 ml) a 70°C se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs 2^a generación (2,68 mg, 4,27 μmol) y la mezcla se calentó durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (16 mg, 0,024 mmol, 55,6% de rendimiento) (la posición del doble enlace no está confirmada, contaminada con una pequeña cantidad de otro isómero). Usado tal cual en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS (M+H) = 674,5.

Ejemplo 11



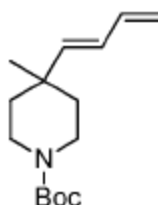
Ácido ((2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R)-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il ácido acético]: A una solución de acetato de ((2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24E)-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il] acetato de etilo (16 mg, 0,024 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 10% de Pd/C (2,53 mg, 2,374 μ mol) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno en globo durante 16 h. En este punto, LCMS indicó la reducción del doble enlace. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El residuo resultante se trató con NaOH 1 N (0,071 ml, 0,071 mmol) en MeOH (2 ml) a 70°C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (9 mg, 0,014 mmol, 58,5% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,26 (t, J=11,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,20 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,60 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (br. s., 3H), 1,96 (t, J=13,0 Hz, 2H), 1,87 - 1,65 (m, 4H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,15 (s, 9H). LCMS (M+H) = 648,5.

Intermedio 45



4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo: Preparado según el procedimiento indicado en el documento WO2008/118718. A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,5 g, 21,10 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C se añadió KOtBu (3,08 g, 27,4 mmol) seguido de MeI (3,96 ml, 63,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min, y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en salmuera y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante biotage (0-20% EtOAc/hexano) para proporcionar 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,8 g, 7,92 mmol, 37,5% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s, 1H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 1,93 (dt, J=13,7, 4,1 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,10 (s, 3H). LCMS (M+H) = 228,1.

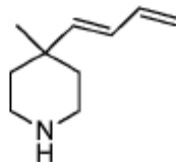
Intermedio 46



4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (E)-tert-butilo: A una solución de alifosfonato de dietilo (2,82 g, 15,84 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se añadió MeLi 1,6 M (9,90 ml, 15,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió HMPT (9,68 ml, 52,8 mmol) seguido de 4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (E)-tert-butilo (1,8 g, 7,16 mmol, 54,3% de rendimiento) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se

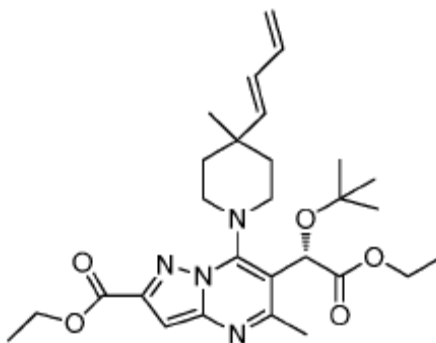
filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante biotage (0-20% EtOAc/hexano; columna de 80 g) para dar 4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina-1 carboxilato de (E)-tert-butilo (1,8 g, 7,16 mmol, 54,3% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,42 - 6,27 (m, 1H), 6,05 (dd, $J=15,8$, 10,2 Hz, 1H), 5,68 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 1H), 5,08 - 4,91 (m, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 3,37 - 3,15 (m, 2H), 1,61 (dd, $J=9,5$, 2,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,07 (s, 3H).

Intermedio 47



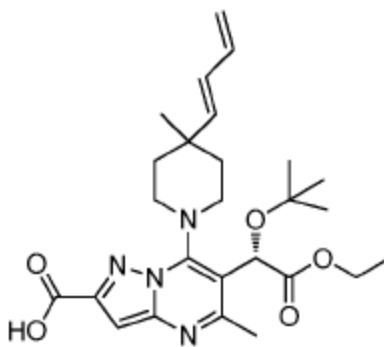
(E)-4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina•HCl: Una mezcla de 4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (E)-tert-butilo (1,8 g, 7,16 mmol) y HCl/dioxano 4 M (8,95 ml, 35,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró y los sólidos se trituraron con éter/hexano, se filtraron y se secaron bajo alto vacío para proporcionar (E)-4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina • HCl (1,2 g, 6,39 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,35 (dt, $J=16,9$, 10,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, $J=15,7$, 10,3 Hz, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 5,21 (d, $J=17,0$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,06 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 152,1.

Intermedio 48



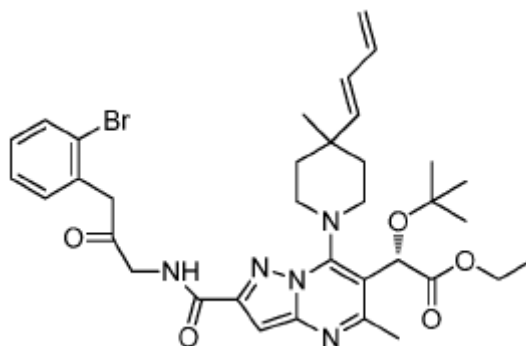
7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S,E)-etilo: A una solución de 6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (2,5 g, 5,11 mmol) y (E)-4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidina • HCl (1,247 g, 6,64 mmol) en NMP (20 ml) se añadió DIEA (2,68 ml, 15,33 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 72 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (5-40% EtOAc/hexano) para proporcionar 7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S,E)-etilo (1,2 g, 2,341 mmol, 45,8% de rendimiento) como una pasta espesa. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (br. s., 1H), 6,42 (dt, $J=16,9$, 10,1 Hz, 1H), 6,15 (dd, $J=15,8$, 10,2 Hz, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 5,78 (br. s., 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,09 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 2H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,84 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 2H), 1,47 - 1,43 (m, 3H), 1,28 - 1,25 (m, 6H), 1,24 (s, 9H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS ($M+H$) = 513,6.

Intermedio 49



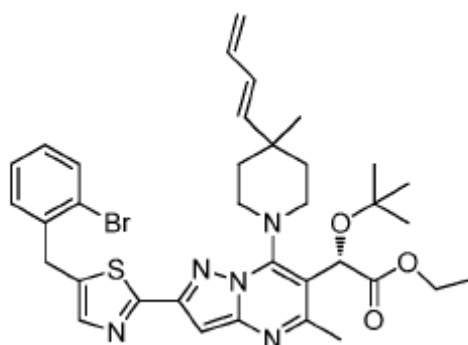
Ácido (S,E)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a] pirimidin-2-carboxílico: A una solución de 7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S,E)-etilo (1,1 g, 2,146 mmol) en etanol (15 ml) se añadió NaOH 1 N (2,146 ml, 2,146 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. En este punto, LCMS indicó el producto deseado como importante junto con bis-ácido (aproximadamente 10%) y material de partida (aprox 30%). Por lo tanto, se añadieron otros 0,5 ml equiv de NaOH y la mezcla se agitó durante otras 5 h. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N. A continuación, la mezcla se extrajo con agua (2X 50 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró para dar ácido (S,E)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (700 mg, 1,445 mmol, 67,3% de rendimiento) como un sólido blanco contaminado con bis-ácido. Se usa como tal en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 6,42 (dt, J=16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,16 (dd, J=15,8, 10,2 Hz, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 5,23 (d, J=16,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 3,87-3,60(m, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,31 - 1,25 (m, 15H). LCMS (M+H) = 485,3.

Intermedio 50



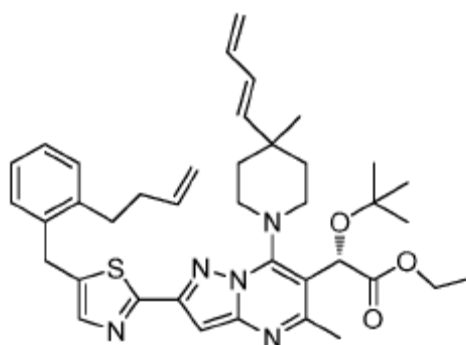
2-(2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo: A una solución de ácido (S,E)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (370 mg, 0,764 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (0,420 ml, 0,840 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, el cloruro de ácido bruto se añadió a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-bromofenil)propan-2-ona • HCl (303 mg, 1,145 mmol) y DIEA (0,800 ml, 4,58 mmol) en CH₂Cl₂ (7,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/hexano como eluyente) para dar 2-(2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (450 mg, 0,648 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (br. s., 1H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,23 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,40 (dt, J=17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=15,7, 10,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J=15,8 Hz, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 3H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,92 - 3,70 (m, 4H), 2,90 (br. s., 3H), 2,08 - 1,70 (m, 4H), 1,27 - 1,23 (m, 6H), 1,21 (s, 9H). LCMS (M+2+H) = 696,4.

Intermedio 51



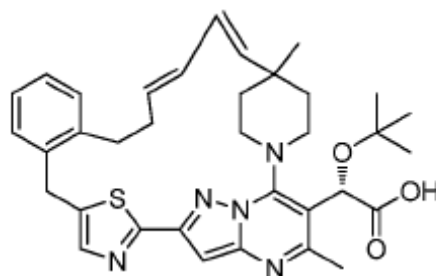
2-(2-(5-(2-bromobencilo)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo: A una solución de 2-(2-(5-(2-bromobencilo)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (450 mg, 0,648 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (288 mg, 0,713 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y 60°C durante 5 h. En este punto, LCMS indicó el producto deseado junto con aducto Lawesson (LCMS (M+H) = 896,3). A continuación, la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(2-(5-(2-bromobencilo)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (170 mg, 0,245 mmol, 37,9% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,42 (dt, J=17,2, 10,2 Hz, 1H), 6,21 - 6,12 (m, 1H), 5,87 - 5,77 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,24 (d, J=16,7 Hz, 1H), 5,12 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 4H), 4,33 - 4,13 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 4H), 1,26 - 1,24 (m, 6H), 1,21 (s, 9H). LCMS (M+H) = 694,4.

Intermedio 52



2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo: Una mezcla de 2-(2-(5-(2-bromobencilo)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (170 mg, 0,245 mmol), pero-3-enil trifluoroborato (119 mg, 0,736 mmol), Cs₂CO₃ (240 mg, 0,736 mmol) en tolueno (4 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó durante 5 min. A continuación, se añadió Pd(OAc)₂ (11,02 mg, 0,049 mmol) seguido de diciclohexil(2',6'-diisopropoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (45,8 mg, 0,098 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) a 2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (90 mg, 0,135 mmol, 54,9% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 4H), 7,15 (br. s., 1H), 6,42 (dt, J=16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,16 (dd, J=15,7, 10,2 Hz, 1H), 5,93 - 5,80 (m, 3H), 5,21 (d, J=17,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 2H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 5H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,31 - 1,09 (m, 15H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 668,6.

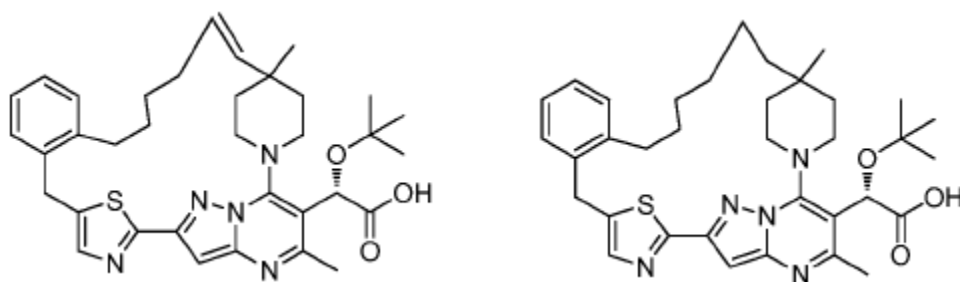
Ejemplo 12



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E,25E)-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexacilo[25.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1¹³.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23,25-undecaen-3-il]acético: A una solución de 2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (90 mg, 0,135 mmol) y CuI (25,7 mg, 0,135 mmol) en DCE (100 ml) a 70°C se añadió Grubbs II (11,44 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. A continuación, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,539 ml, 0,539 mmol) en

MeOH (3 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (46 mg, 0,071 mmol, 53,0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,28 (dd, J=15,2, 10,3 Hz, 1H), 6,12 (dd, J=15,8, 10,1 Hz, 1H), 6,02 (br. s., 1H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 5,69 - 5,64 (m, 1H), 4,53 (t, J=11,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,90 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,63 (m, 4H), 1,32 (s, 9H), 1,13 (s, 3H). LCMS (M+H) = 612,5.

Ejemplo 13 y 14

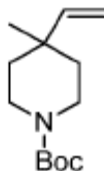


Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(25E)-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,25-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-etano-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético: A una solución de 2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)encil)tiazol-2-il)-7-(4-(buta-1,3-dien-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S,E)-etilo (50 mg, 0,075 mmol) y CuI (14,26 mg, 0,075 mmol) en DCE (50 ml) a 70°C se añadió Grubbs II (6,36 mg, 7,49 µmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. El residuo se diluyó con metanol (20 ml) y se añadió 10% Pd / C (120 mg, 0,112 mmol). A continuación, la mezcla se sometió a hidrogenación Par a 4,22 kg/cm² (60 psi) durante 16 h y después se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,374 ml, 0,374 mmol) en MeOH (2 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar dos productos.

Ejemplo 13: Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(25E)-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,25-decaen-3-il]acético (3,1 mg, 5,05 mmol, 6,75% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (br. s., 1H), 7,34 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,14 (d, J=11,9 Hz, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 4H), 2,74 (s, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,91 (s., 3H), 1,64-1,48 (m, 4H), 1,15 (s, 9H), 1,03 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 614.

Ejemplo 14: Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético (15,8 mg, 0,026 mmol, 34,3% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (br. s., 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,89 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,80 (br. s., 1H), 4,21 (s, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 1,91 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,47-1,23 (m, 8H), 1,16 (s, 9H), 0,93 (s, 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H)= 616,7.

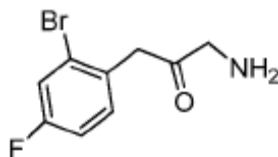
Intermedio 53



4-metil-4-vinilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo: A una solución de Ph₃PMeBr (4,84 g, 13,55 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió n-BuLi 2,5 M (9,82 ml, 16,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. a la misma temperatura. A continuación, se añadió gota a gota 4-formil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,8 g, 12,32 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano) para proporcionar 4-metil-4-vinilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 4,88 mmol, 39,6% de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,79 (dd, J=17,7, 10,9 Hz, 1H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 3,49 (ddd, J=13,4, 7,1, 3,9 Hz, 2H), 3,38 - 3,22 (m, 2H), 1,59 (ddd, J=13,0, 7,1, 3,5 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (ddd,

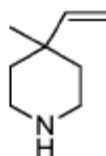
J=13,2, 8,9, 3,9 Hz, 2H), 1,05 (s, 3H).

Intermedio 54



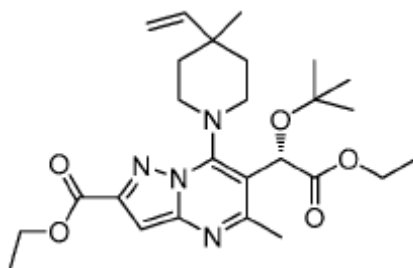
1-amino-3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-2-ona·HCl: A una solución a -78°C de LiHMDS/THF 1M (28,9 ml, 28,9 mmol) en THF (70 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (10 ml) de 2-isocianoacetato de metilo (2,59 g, 26,1 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una solución en THF (20 ml) de cloruro de 2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetilo (3,25 g, 17,42 mmol) durante 5 min. Después de 1 h, el baño frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se sometió a reflujo con HCl conc. (40 ml) durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. A continuación, el residuo se trituró con acetato de etilo y se secó bajo alto vacío para dar 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-2-ona · HCl (2,5 g, 8,85 mmol, 50,8% de rendimiento) como un sólido de color canela. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,29 (td, J=8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 4H). LCMS (M+2+H) = 247,08.

Intermedio 55



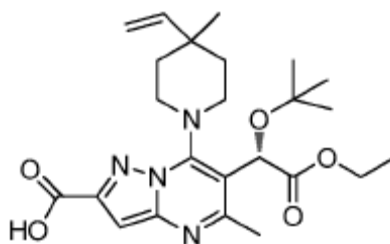
4-metil-4-vinilpiperidina·HCl: Una mezcla de 4-metil-4-vinilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 4,88 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (6,10 ml, 24,41 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar 4-metil-4-vinilpiperidina · HCl (760 mg, 4,70 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,73 (dd, J=17,7, 11,0 Hz, 1H), 5,19 (d, J=10,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J=17,7 Hz, 1H), 3,25 (br. s., 2H), 3,10 (br. s., 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,12 (s, 3H).

Intermedio 56



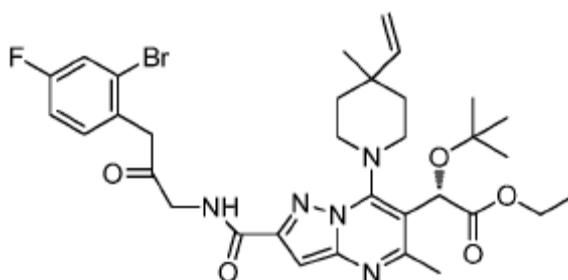
6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo: A una solución de 6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (2, 4,09 mmol) y 4-metil-4-vinilpiperidina · HCl (0,727 g, 4,50 mmol) en NMP (20 ml) se añadió DIEA (2,142 ml, 12,26 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (5-40% EtOAc/hexano) para proporcionar 6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (1 g, 2,055 mmol, 50,3% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 6,07 - 5,91 (m, 2H), 5,11 (d, J=17,7 Hz, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,31 - 4,12 (m, 2H), 2,70 - 2,65 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,46 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,27 - 1,22 (m, 15H). LCMS (M+H) = 487,8.

Intermedio 57



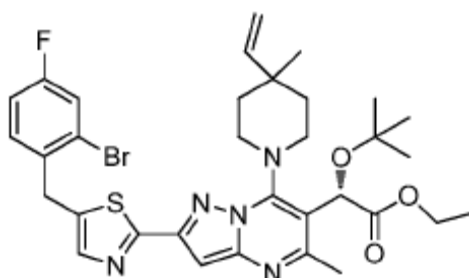
Ácido (S)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico: A una solución de 6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo (1 g, 2,055 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NaOH 1 N (2,055 ml, 2,055 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N. La mezcla se extrajo con éter (2X 50 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (830 mg, 1,810 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco contaminado con bis-ácido. Se usó como tal en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 2H), 5,22 - 5,03 (m, 2H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,92 - 1,62 (m, 4H), 1,28 - 1,24 (m, 12H), 1,24 (s, 3H). LCMS (M+H) = 459,3.

Intermedio 58



2-(2-((3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de ácido (S)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (400 mg, 0,872 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (0,480 ml, 0,960 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió el cloruro de ácido bruto a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-2-ona • HCl (370 mg, 1,308 mmol) y DIEA (0,914 ml, 5,23 mmol) en CH₂Cl₂ (7,00 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/hexano como eluyente) para proporcionar 2-(2-((3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (440 mg, 0,641 mmol, 73,5% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (t, J=4,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,05 - 5,90 (m, 2H), 5,21-5,13 (m, 2H), 4,48 (dd, J=4,7, 2,2 Hz, 2H), 4,29 - 4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,27 - 1,20 (m, 15H). LCMS (M+2H) = 688,3.

Intermedio 59



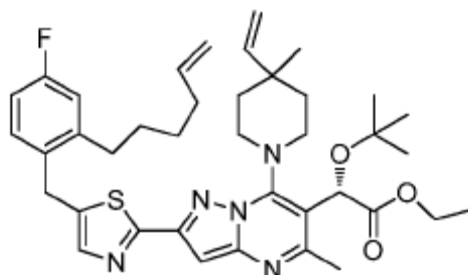
2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)tiazol-2-il)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(2-((3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (440 mg, 0,641 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (285 mg, 0,705 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y a 60°C durante 5 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)tiazol-2-il)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo ((350 mg, 0,511 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,06 - 5,92 (m, 2H), 5,12 (d, J=17,8 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,90 (br. s., 1H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,29 - 1,17 (m, 15H). LCMS (M+2H) = 686,3.

Intermedio 60



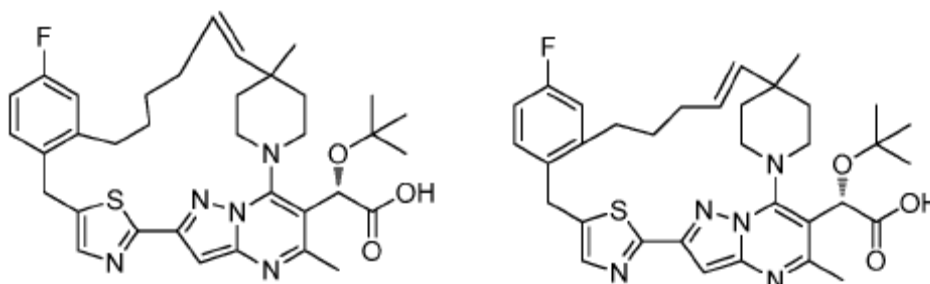
Hex-5-enitrifluoroborato de potasio: A una solución de ácido hex-5-en-1-ilborónico (750 mg, 5,86 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (5 ml) se añadió KHF₂ (1.831 mg, 23,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró en vacío y los sólidos secos se trituraron con acetona caliente y se filtraron para eliminar las sales inorgánicas. El filtrado resultante se concentró y se lavó con éter para dar hex-5-enitrifluoroborato de potasio (650 mg, 3,42 mmol, 58,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,84 - 5,77 (m, 1H), 5,02 - 4,90 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,37 - 1,27 (m, 4H), 0,58 (t, J=7,4 Hz, 2H).

Intermedio 61



2-(tert-butoxi)-2-(2-(5-(4-fluoro-2-(hex-5-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-etilo: Una mezcla de 2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)tiazol-2-il)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,073 mmol), hex-5-enitrifluoroborato de potasio (41,6 mg, 0,219 mmol), Cs₂CO₃ (710,4 mg, 0,219 mmol) en tolueno (2 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó durante 5 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (3,28 mg, 0,015 mmol) seguido de diciclohexil (2', 6'-diisopropoxi [1,1'-bifenil] -2-il)fosfina (13,63 mg, 0,029 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 25 g) a 2-(tert-butoxi)-2-(2-(5-(4-fluoro-2-(hex-5-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-etilo (30 mg, 0,044 mmol, 59,7% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,20 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,03 - 5,93 (m, 2H), 5,81 (ddt, J=17,1, 10,3, 6,7 Hz, 1H), 5,57 - 5,38 (m, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 2H), 5,05 - 4,92 (m, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 4H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,89 (br. s., 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 6H), 1,26 (s, 9H), 1,24 (t, J=7,1 Hz, 6H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 688,2.

Ejemplos 15 y 16

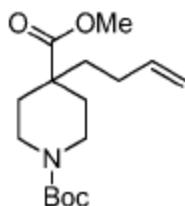


Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(25E)-18-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,25-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-18-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético: A una solución de 2-(tert-butoxi)-2-(2-(5-(4-fluoro-2-(hex-5-en-1-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metil-7-(4-metil-4-vinilpiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-etilo (40 mg, 0,058 mmol) y CuI (11,07 mg, 0,058 mmol) en DCE (35 ml) a 70°C se añadió Grubs II (4,94 mg, 5,81 µmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 h. En este punto, LCMS indicó muy pequeña cantidad de producto deseado. A continuación, se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2ª generación (3,64 mg, 5,81 µmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción y el producto deseado como principal junto con anillo más pequeño. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. A continuación, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,233 ml, 0,233 mmol) en MeOH (2 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar dos compuestos.

Ejemplo 15: Segunda elución en HPLC, compuesto principal; Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(25E)-18-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,25-decaen-3-il]acético (12 mg, 0,019 mmol, 32% de rendimiento) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,17 (dd, J=8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,85 (td, J=8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,00 (br. s., 1H), 5,63 - 5,49 (m, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,09 (m, 2H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,24 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,29 - 1,89 (m, 4H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,11 (s, 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 632,3.

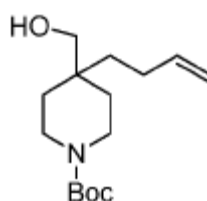
Ejemplo 16: Primera elución en HPLC, compuesto secundario; Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-18-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético (primera elución en HPLC secundaria) (5 mg, 0,009 mmol, 14% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (dd, J=10,0, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (td, J=8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 5,89 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,68 (dt, J=16,0, 5,9 Hz, 1H), 4,49 (t, J=10,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 3,08 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 4H), 1,31 (s, 9H), 1,16 (s, 3H). LCMS (M+H) = 618,3.

Intermedio 62



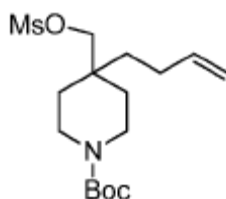
4-(but-3-en-1-il)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil 4-metilo: Una mezcla de diisopropilamina (17,57 ml, 123 mmol) y THF (300 ml) se enfrió a se añadió -78°C y se añadió lentamente una solución de n-BuLi 1,6 M (77 ml, 123 mmol) en hexano. La mezcla se agitó durante 15 min, se calentó a 0°C durante 20 min y se enfrió de nuevo a -78°C. Se añadió gota a gota piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil 4-metilo (25 g, 103 mmol) en THF (25 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min. A continuación, se añadió una mezcla de HMPA (17,88 ml, 103 mmol) y 4-bromobut-1-eno (27,7 g, 206 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de ser calentada a temperatura ambiente y agitada durante 16 h. A continuación, se añadió NH₄ Cl y la mezcla se extrajo con éter (2 X 500 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-20% EtOAc / hexano; columna de 300 g) para dar 4-(but-3-en-1-il)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil 4-metilo (22 g, 74,0 mmol, 72,0% de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,92 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,13 (d, J=13,1 Hz, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,58 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,42 - 1,32 (m, 2H). LCMS (M+H) = 298,2.

Intermedio 63



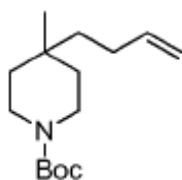
4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo: A una solución de 4-(but-3-en-1-il)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil 4-metil (21,2 g, 71,3 mmol) en THF (300 ml) a 0°C se añadió LAH/THF 2M (35,6 ml, 71,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se volvió a enfriar a 0°C y se añadieron sucesivamente agua (2,7 ml), NaOH 1 N (2,7 ml) y agua (8,2 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Los sólidos se separaron mediante filtración y la torta se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 X 50 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (16,5 g, 61,3 mmol, 86% de rendimiento) como aceite de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,90 - 5,78 (m, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 1H), 5,01 - 4,86 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 4H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,54 - 1,38 (m, 14H).

Intermedio 64



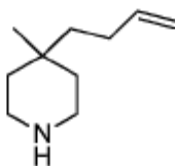
4-(but-3-en-1-il)-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tertbutilo: Se añadió Ms-Cl (5,59 ml, 71,7 mmol) gota a gota a 0°C a una solución agitada de 4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (16,1 g, 59,8 mmol) TEA (16,66 ml, 120 mmol) y DMAP (0,365 g, 2,99 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-40% Hex/EtOAc) para proporcionar 4-(but-3-en-1-il)-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (18 g, 51,8 mmol, 87% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,88 - 5,75 (m, 1H), 5,11 - 4,90 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,49 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 65



4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo: A una solución de 4-(but-3-en-1-il)-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (17 g, 48,9 mmol) en THF (250 ml) se añadió solución 1 M de superhidruro (98 ml, 98 mmol) en THF y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 X 200 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-20% EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,5 g, 13,81 mmol, 28,2% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,88-5,80 (m, 1H), 5,03 (dq, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 4,96 (ddt, J=10,2, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,23 (ddd, J=13,4, 9,3, 3,8 Hz, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 - 1,22 (m, 6H), 0,96 (s, 3H). LCMS (M+H) = 254,2. También se recuperaron 8 g de material de partida.

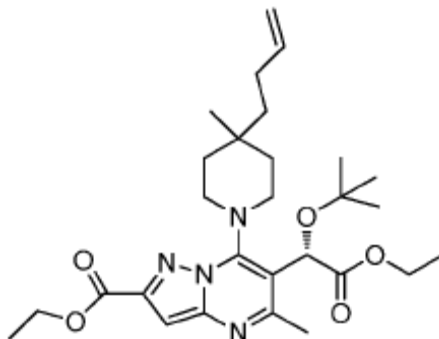
Intermedio 66



4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-HCl: Una mezcla de 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,5 g, 13,81 mmol) y HCl/dioxano 4 M (17,27 ml, 69,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró y se secó bajo alto vacío para dar 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina • HCl (2,6 g, 13,70 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,83 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,05 (dq, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,80 (m, 1H), 3,11 - 2,90 (m, 5H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 5H), 1,38 - 1,26 (m,

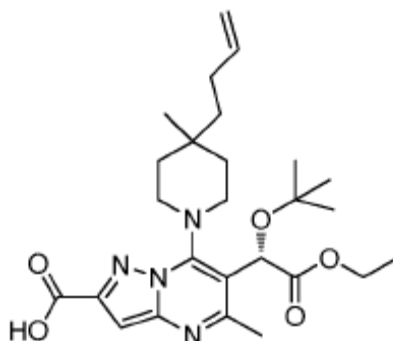
2H), 0,95 (s,3H). LCMS (M+H) = 154,1.

Intermedio 67



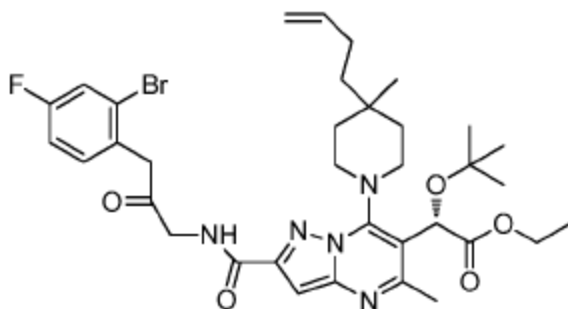
7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo: A una solución de 6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (3 g, 6,13 mmol) y 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina • HCl (1,512 g, 7,97 mmol) en NMP (20 ml) se añadió DIEA (3,21 ml, 18,39 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 72 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (5-40% EtOAc/hexano) para proporcionar 7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (2,6 g, 5,05 mmol, 82% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,94 - 5,84 (m, 1H), 5,09 (dd, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,00 (dd, J=10,1, 1,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,49 (m,5H), 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,27 - 1,21 (m, 12H), 1,18 - 1,10 (m, 3H). LCMS (M+H) = 515,6.

Intermedio 68



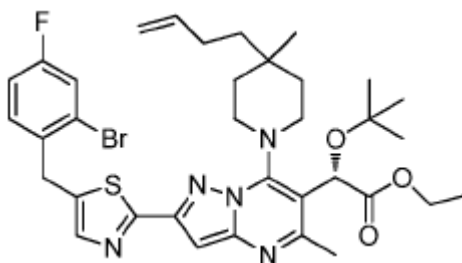
Ácido (S)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico: A una solución de 7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de (S)-etilo (2,6 g, 5,05 mmol) en etanol (30 ml) se añadió NaOH 1 N (5,05 ml, 5,05 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1N. A continuación, la mezcla se extrajo con éter (2X 100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (2,3 g, 4,73 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1H), 6,00 - 5,85 (m, 2H), 5,10 (dd, J=17,0, 1,7 Hz, 1H), 5,01 (dd, J=10,1, 1,7 Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,63 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 12H), 1,15 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 487,3.

Intermedio 69



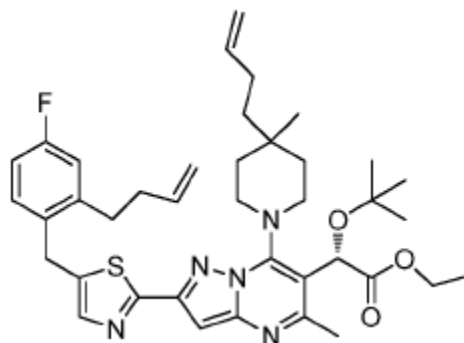
2-(2-((3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de ácido (S)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (500 mg, 1,028 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (0,565 ml, 1,130 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió el cloruro de ácido bruto a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-2-ona • HCl (435 mg, 1,541 mmol) y DIEA (1,077 ml, 6,17 mmol) en CH_2Cl_2 (7,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/hexano como eluyente) para proporcionar 2-(2-((3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (475 mg, 0,665 mmol, 64,7% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (t, $J=4,7$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,1$, 2,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 5,99 (br. s., 1H), 5,89 (ddt, $J=17,0$, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 5,06 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 4,48 (dd, $J=4,7$, 1,7 Hz, 2H), 4,29 - 4,12 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,75 (br. s., 1H), 1,62 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,22 (m, 12H), 1,17 (s, 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS ($M+2H$) = 716,2.

Intermedio 70



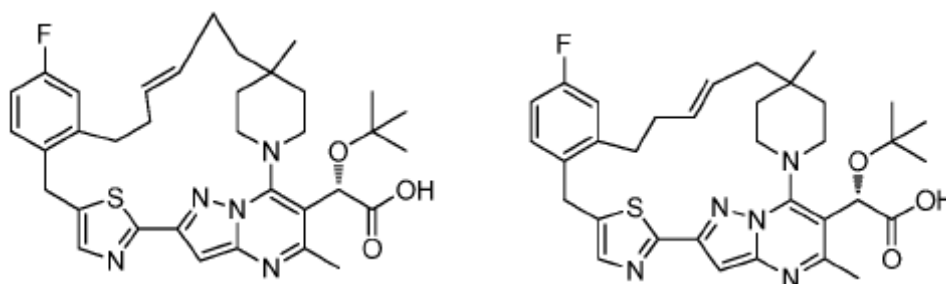
2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)tiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(2-((3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (465 mg, 0,651 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (289 mg, 0,716 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y a 60°C durante 5 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)tiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (300 mg, 0,421 mmol, 64,7% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 7,37 (dd, $J=8,2$, 2,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,98 - 5,85 (m, 1H), 5,10 (dd, $J=17,2$, 1,9 Hz, 1H), 4,99 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,29 - 4,11 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,62 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,15 (br. s., 3H). LCMS ($M+2H$) = 714,2.

Intermedio 71



2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)-4-fluorobencil)thiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: Una mezcla de 2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)thiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (150 mg, 0,210 mmol), but-3-eniltri fluoroborato de potasio (102 mg, 0,631 mmol), Cs_2CO_3 (206 mg, 0,631 mmol) en tolueno (4 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó durante 5 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9,45 mg, 0,042 mmol) seguido de dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (39,3 mg, 0,084 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para dar 2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)-4-fluorobencil)thiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (115 mg, 0,167 mmol, 79% de rendimiento) como una pasta espesa. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 7,21 (dd, $J=8,5, 5,8$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,02 (br. s., 1H), 5,96 - 5,80 (m, 2H), 5,13 - 4,94 (m, 4H), 4,29 - 4,13 (m, 5H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,24 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,14 (br. s., 3H). LCMS ($M+H$) = 689,5.

Ejemplo 17 y 18



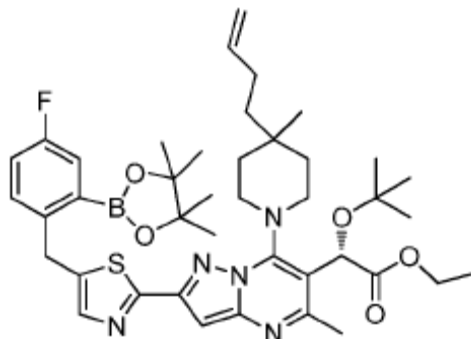
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético: A una solución de 2-(2-(5-(2-(but-3-en-1-il)-4-fluorobencil)thiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (110 mg, 0,160 mmol) y CuI (30,5 mg, 0,160 mmol) en DCE (100 ml) a 70°C se añadió GrubbsII (13,58 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel sílice y se concentró. A continuación, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,640 ml, 0,640 mmol) en MeOH (3 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar dos productos.

Ejemplo 17: Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (68 mg, 0,108 mmol, 67,3% de rendimiento), segunda elución en HPLC, sólido de color blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (s, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,68 - 5,58 (m, 1H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 4,28 (t, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,21 (br. s., 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 2,97 (s., 3H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,76 (br. s., 1H), 1,62 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 3H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 0,94 (s, 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS ($M+H$) = 632,3.

Ejemplo 18: Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (4 mg, 6,15 μmol , 3,85% de rendimiento) primera elución en HPLC, sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,21 (dd, $J=8,5, 5,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 5,92 (br. s., 1H), 5,85 - 5,68 (m, 2H), 4,53 (t,

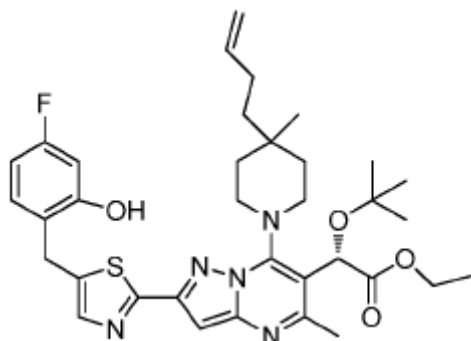
J=10,9 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,58 (br. s., 2H), 3,02 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (d, J=15,1 Hz, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,78 - 1,48 (m, 5H), 1,32 (s, 9H), 1,31 - 1,27 (m, 2H), 1,03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 618,3.

Intermedio 72



2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(2-(5-(2-bromo-4-fluorobencil)tiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (150 mg, 0,210 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml) se añadió bis(pinacolato)diborano (58,8 mg, 0,232 mmol) y acetato de potasio (62,0 mg, 0,631 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 15 min. A la solución desgasificada se añadió PdCl₂(dppf) (15,40 mg, 0,021 mmol) y la desgasificación continuó durante 5 min, después de lo cual la reacción se calentó a 90°C durante 16 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción y el aspecto del producto deseado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter etílico (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante biotage usando 0-30% EtOAc/hexano para proporcionar 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,066 mmol, 31,3% de rendimiento) como una pasta espesa. Se usó como tal en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS (M+H) = 760,4.

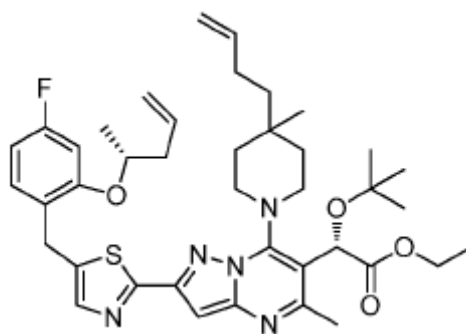
Intermedio 73



(2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (40 mg, 0,053 mmol) en acetona (1 ml) se añadió solución de Oxone (32,4 mg, 0,053 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió tiosulfato de sodio sat. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-50% EtOAc/hexano; columna de 12 g) para proporcionar 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (24 mg, 0,037 mmol, 70,2% de rendimiento) como un aceite viscoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,66 - 6,50 (m, 2H), 6,06 - 5,99 (m, 1H), 5,92 (dd, J=16,9, 10,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J=15,8 Hz, 1H), 5,01 (dd, J=10,2, 1,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,52 (ddd, J=9,8, 6,3, 3,1 Hz, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 15H), 1,14 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 650,3.

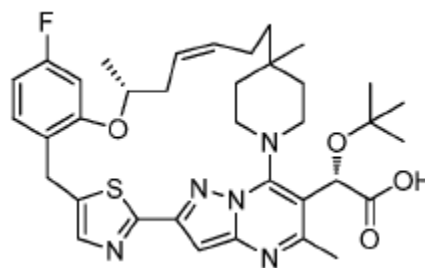
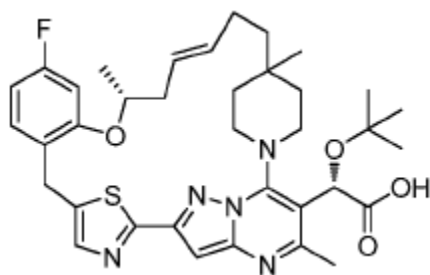
Intermedio 74

5



2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-((R)-pent-4-en-2-iloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)etilo: A una mezcla de 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (22 mg, 0,034 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (14,58 mg, 0,169 mmol), Ph_3P (44,4 mg, 0,169 mmol) en THF (1 ml) se añadió DIAD (0,033 ml, 0,169 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 X 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante biotage (0-40% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-((R)-pent-4-en-2-iloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (15 mg, 0,021 mmol, 61,7% de rendimiento) como una pasta espesa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=8,3$, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 2H), 6,05 - 5,99 (m, 1H), 5,96 - 5,78 (m, 2H), 5,19 - 5,00 (m, 5H), 4,29 - 4,10 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,57 - 1,45 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,23 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,15 (br. s., 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 718,4.

Ejemplos 19 y 20



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24E)-18-fluoro 4,22,28-trimetil-21-oxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.13.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24Z)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21-oxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.13.0^{2,7}.0^{15,20}] tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético: A una solución de 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluoro-2-((R)-pent-4-en-2-iloxi)bencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (15 mg, 0,021 mmol) y CuI (3,98 mg, 0,021 mmol) en DCE (15 ml) a 70°C se añadió GrubbsII (1,774 mg, 2,089 μmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. A continuación, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,084 ml, 0,084 mmol) en MeOH (3 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar dos productos.

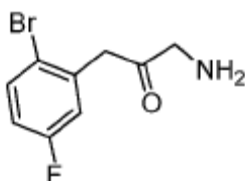
Ejemplo 19: Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24E)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21-oxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.13.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético (3,3 mg, 4,99 μmol , 23,87% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (s, 1H), 7,37 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,92 - 5,82 (m, 2H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,21 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 3,64 (br. s., 1H), 2,62 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,01 (br. s., 2H), 1,72 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 1,60 (br. s., 1H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,44 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 12H), 0,99 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 662,7.

Ejemplo 20: Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24Z)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21-oxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.13.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético (1,3 mg, 1,964 μmol , 9,40% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (s, 1H), 7,31 (dd, $J=8,5$, 6,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (dd, $J=11,4$, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (td, $J=8,3$, 2,4 Hz, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,57 - 5,41 (m, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,12 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,70 (dt, $J=13,8$, 9,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 2,13 (br. s., 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H),

1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,11 (s, 3H). LCMS (M+H) = 662,7.

Intermedio 75

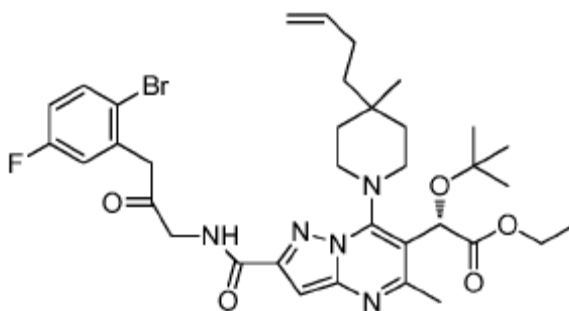
5



10 *1-Amino-3-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-2-ona•HCl*: A una solución a -78°C de LiHMDS/THF 1M (35,6 ml, 35,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota una solución en THF (10 ml) de 2-isocianoacetato de metilo (3,19 g, 32,2 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una solución en THF (20 ml) de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)cloruro de acetilo (5,4 g, 21,47 mmol) durante 5 min. Después de 1 h, el baño frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se sometió a reflujo con HCl conc. 15 (40 ml) durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. A continuación, el residuo se trituró con acetato de etilo y se secó bajo alto vacío para dar 1-amino-3-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-2-ona • HCl (3,5 g, 12,39 mmol, 57,7% de rendimiento) como un sólido de color canela. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (td, J=8,6, 3,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 4H). LCMS (M+2H) = 248,0.

Intermedio 76

20

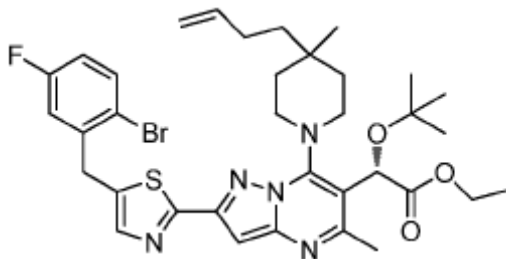


25

30 *2-(2-((3-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo*: A una solución de ácido (S)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (700 mg, 1,439 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,791 ml, 1,582 mmol) 1 gota de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, el cloruro de ácido bruto se añadió a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-2-ona • HCl (610 mg, 2,158 mmol) y DIEA (1,507 ml, 8,63 mmol) en CH₂Cl₂ (8,00 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/hexano como eluyente) para proporcionar 2-(2-((3-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoyl)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (720 mg, 1,007 mmol, 70,0% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (t, J=4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 5,99 (br. s., 1H), 5,89 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J=17,0 Hz, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 4,50 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,76 (br. s., 1H), 1,67 - 1,53 (m, 6H), 1,28 - 1,21 (m, 12H), 1,17 (s, 3H). 4 protones de piperidina faltantes. LCMS (M+2H) = 716,3.

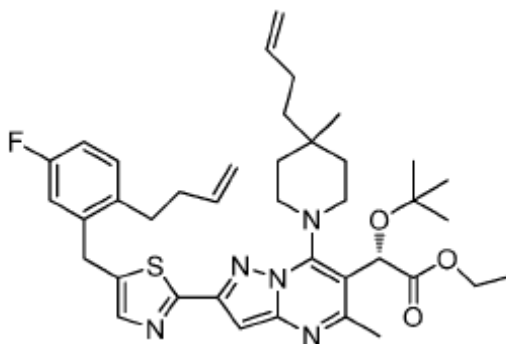
40

Intermedio 77



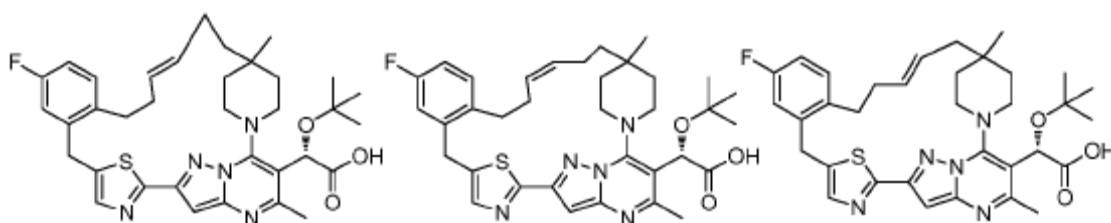
2-(2-(5-(2-bromo-5-fluorobenzyl)thiazol-2-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(2-((3-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (750 mg, 1,049 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (467 mg, 1,154 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y a 70°C durante 3 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(2-(5-(2-bromo-5-fluorobenzyl)thiazol-2-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (500 mg, 0,702 mmol, 66,8% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,57 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, J=9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J=8,3, 3,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 2H), 5,09 (dd, J=17,2, 1,9 Hz, 1H), 4,99 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,77 (br. s., 1H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,55 (dd, J=9,1, 3,5 Hz, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 12H), 1,16 (s, 3H). LCMS (M+2H) = 714,3.

Intermedio 78



2-(7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-2-(5-(2-(but-3-en-1-yl)-5-fluorobenzyl)thiazol-2-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: Una mezcla de 2-(2-(5-(2-bromo-5-fluorobenzyl)thiazol-2-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (150 mg, 0,210 mmol), but-3-enil trifluoroborato (102 mg, 0,631 mmol), Cs₂CO₃ (206 mg, 0,631 mmol) en tolueno (4 ml) y agua (0,4 ml) se desgasificó durante 5 min. A continuación, se añadió Pd(OAc)₂ (9,45 mg, 0,042 mmol) seguido de diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-yl)fosfina (39,3 mg, 0,084 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-2-(5-(2-(but-3-en-1-yl)-5-fluorobenzyl)thiazol-2-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (110 mg, 0,160 mmol, 76% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 - 6,87 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,99 - 5,78 (m, 2H), 5,14 - 4,94 (m, 4H), 4,26 - 4,05 (m, 5H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,34 (td, J=7,9, 6,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 6H), 1,31 - 1,20 (m, 12H), 1,15 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 689,1.

Ejemplos 21, 22 y 23



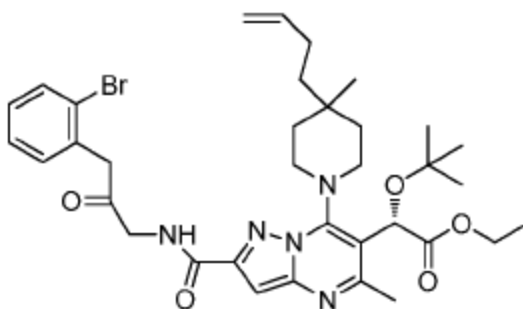
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,13,0²,7,0^{15,22}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético, ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-17-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,13,0²,7,0^{15,20}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,13,0²,7,0^{15,20}}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético: A una solución de 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-(but-3-en-1-il)-5-fluorobencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (110 mg, 0,160 mmol) y CuI (30,5 mg, 0,160 mmol) en DCE (100 ml) a 70°C se añadió Grubbs II (13,58 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h. A continuación, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. A continuación, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,640 ml, 0,640 mmol) en MeOH (3 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep proporcionando tres productos.

Ejemplo 21: Tercera elución en HPLC (principal), Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,13,0²,7,0^{15,20}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (43 mg, 0,068 mmol, 42,6% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,67 - 5,58 (m, 1H), 5,58 - 5,47 (m, 1H), 4,41 - 4,17 (m, 3H), 3,74 (t, J=11,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,52 (br. s., 3H), 1,92 (br. s., 1H), 1,77 (br. s., 1H), 1,66 - 1,34 (m, 5H), 1,19 (s, 9H), 0,95 (s, 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 632,4.

Ejemplo 22: Primera elución, Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-17-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,13,0²,7,0^{15,20}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (5,2 mg, 8,23 μmol, 5,15% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,38 (t, J=6,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 5,77 (br. s., 1H), 5,71 (d, J=15,9 Hz, 1H), 4,36 (d, J=15,0 Hz, 2H), 4,23 (d, J=15,0 Hz, 1H), 3,96 (br. s., 1H), 3,81 (br. s., 1H), 2,96 (br. s., 1H), 2,53 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,52 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,33 (d, J=5,8 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,96 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 632,4.

Ejemplo 23: Segunda elución, Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,13,0²,7,0^{15,20}}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (1,9 mg, 3,08 μmol, 1,923% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,81 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,83 - 5,64 (m, 2H), 4,52 (t, J=10,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,13 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,09 (d, J=6,3 Hz, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,01 (s, 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 618,3.

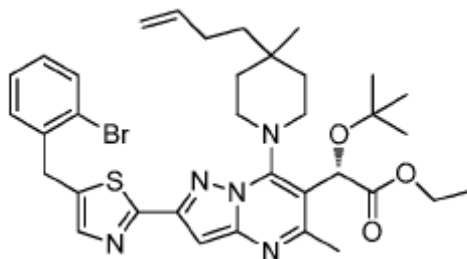
Intermedio 79



2-(2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de ácido (S)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(tert-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (500 mg, 1,028 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml, contiene DMF cat.) se añadió cloruro de oxalilo (0,565 ml, 1,130 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, el cloruro de ácido bruto se añadió a una solución pre-agitada de 1-amino-3-(2-bromofenil)propan-2-ona • HCl (408 mg, 1,541 mmol) y DIEA (1,077 ml, 6,17 mmol) en CH₂Cl₂ (7,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en columna de gel de sílice usando (5-70% EtOAc/hexano como eluyente) para dar 2-(2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (578 mg, 0,830 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (t, J=4,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 5,89 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J=17,0 Hz, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 4,47 (dd, J=4,7, 2,1 Hz, 2H), 4,29 - 4,12 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,75 (br. s., 1H), 1,63 (t, J=5,5 Hz, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,26 - 1,22 (m, 3H), 1,17 (br.

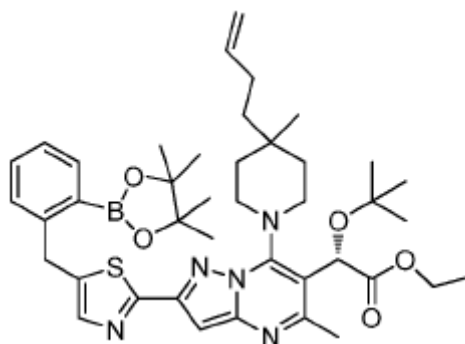
s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+2H) = 698,5.

Intermedio 80



2-(2-(5-(2-bromobencil)thiazol-2-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(2-((3-(2-bromofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (570 mg, 0,818 mmol) en tolueno se añadió reactivo de Lawesson (364 mg, 0,900 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y a 60°C durante 5 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano; columna de 40 g) para proporcionar 2-(2-(5-(2-bromobencil)thiazol-2-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (350 mg, 0,504 mmol, 61,6% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,09 (dd, J=17,2, 1,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 - 4,11 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (br. s., 2H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 3H), 1,54 (br. s., 2H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,15 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+2H) = 696,4.

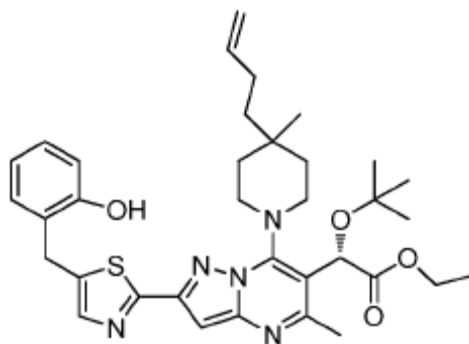
Intermedio 81



2-(7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-4-yl)-5-metil-2-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)bencil)thiazol-2-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(2-(5-(2-bromobencil)thiazol-2-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (340 mg, 0,489 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió bis(pinacolato)diborano (137 mg, 0,538 mmol) y acetato de potasio (144 mg, 1,468 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 15 min. A la solución desgasificada se añadió aducto PdCl₂(dppf) • CH₂Cl₂ (40,0 mg, 0,049 mmol) y la desgasificación continuó durante 5 min adicionales, después de lo cual la reacción se calentó a 90°C durante 16 h. En este punto, LCMS indicó la finalización de la reacción y el aspecto del producto deseado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter etílico (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante biotage usando 0-30% EtOAc/hexano para proporcionar 2-(7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metil-2-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)bencil)thiazol-2-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo como una pasta espesa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (dd, J=7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,91 (ddt, J=16,9, 10,4, 6,4 Hz, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 5,00 (dd, J=10,2, 1,9 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 - 4,09 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,79 - 1,53 (m, 5H), 1,37 (s, 12H), 1,26 (s, 9H), 1,25 - 1,21 (m, 3H), 1,14 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 742,6.

Intermedio 82

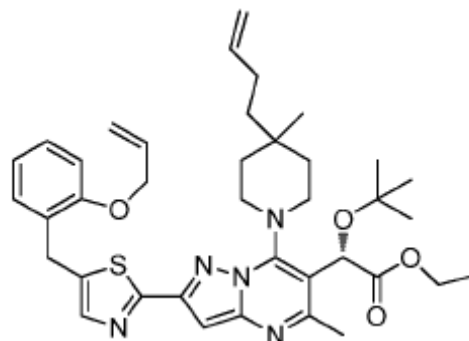
5



10 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: A una solución de 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (65 mg, 0,088 mmol) en acetona (2 ml) se añadió una solución de oxone (53,9 mg, 0,088 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió tiosulfato de sodio sat. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,079 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite viscoso. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,22 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,98 - 5,84 (m, 1H), 5,57 (br. s., 1H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 5,01 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,73 (br. s., 1H), 1,55 - 1,46 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,25 - 1,21 (m, 3H), 1,14 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 632,6.

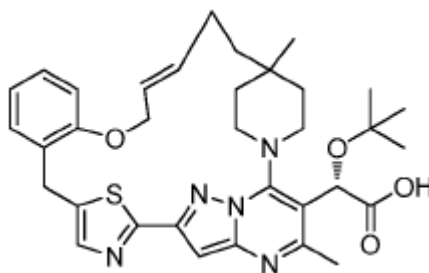
Intermedio 83

25



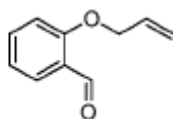
30 2-(2-(5-(2-(aliloxi)bencil)tiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo: Una solución de 2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5-(2-hidroxibencil)tiazol-2-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (50 mg, 0,079 mmol), alcohol de alilo (13,79 mg, 0,237 mmol) y trietilfosfina (62,3 mg, 0,237 mmol) en THF seco (2 ml) se trató con DEAD (0,038 ml, 0,237 mmol), y la reacción se agitó durante 3 hr. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-(5-(2-(aliloxi)bencil)tiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (35 mg, 0,052 mmol, 65,8% de rendimiento) como una pasta espesa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,53 (br. s., 1H), 6,11 (ddt, J=17,3, 10,5, 5,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,98 - 5,75 (m, 3H), 5,45 (dd, J=17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (q, J=1,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, J=6,9, 1,4 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 5,00 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,62 (dt, J=5,2, 1,4 Hz, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,16 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de piperidina faltantes. LCMS (M+H) = 672,6.

Ejemplo 24



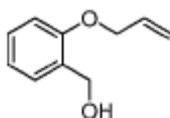
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-yl]acético: A una solución de 2-(2-(5-(2-(aliloxi)encil)tiazol-2-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etilo (35 mg, 0,052 mmol) y CuI (9,92 mg, 0,052 mmol) en DCE (35 ml) a 70°C se añadió Grubbs II (4,42 mg, 5,21 µmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó mediante evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante biotage (0-30% EtOAc/hexano). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, produciendo el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,208 ml, 0,208 mmol) en MeOH (3 ml) a 70°C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado (10,9 mg, 0,017 mmol, 32,3% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,11 - 6,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,90 - 5,83 (m, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 2H), 4,36 (t, J=12,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J=10,7 Hz, 1H), 2,99 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (d, J=5,5 Hz, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 0,98 (s, 3H). LCMS (M+H) = 616,4.

Intermedio 84



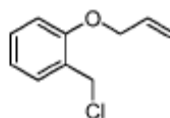
2-(aliloxi)benzaldehído: A una solución de 2-hidroxibenzaldehído (15 g, 123 mmol, 1 equiv) y bromuro de alilo (11,7 ml, 135 mmol, 1,1 equiv) en MeCN (250 ml) se añadió K₂CO₃ (230,8 g, 172 mmol, 1,4 equiv). La suspensión de color amarillo se calentó a reflujo. Después de 2 h, TLC indicó la conversión completa. La ahora mezcla de color crema pálido se retiró del calor y se filtró. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 2-(aliloxi)benzaldehído (19,15 g, 96%) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,64 - 10,49 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,11 - 6,90 (m, 2H), 6,10 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,2 Hz, 1H), 5,47 (dq, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (dq, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 4,68 (dt, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H).

Intermedio 85



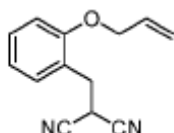
(2-(aliloxi)fenil)metanol: A una solución de 2-(aliloxi)benzaldehído (19,15 g, 118 mmol, 1 equiv) en MeOH (240 ml) se añadió NaBH₄ (50,58 g, 148 mmol, 1,25 equiv) en porciones. Se observó evolución gaseosa y calentamiento suave. Después de 30 min, TLC indicó la conversión completa. La reacción se concentró en vacío. A continuación, el residuo se trató con HCl 1 N y se extrajo con DCM (x2). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró en vacío para proporcionar (2-(aliloxi)fenil)metanol (19,60 g, 100%) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,97 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,2 Hz, 1H), 5,44 (dq, J = 17,3, 1,6 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,62 (dt, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

Intermedio 86



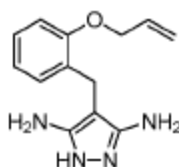
5 *1-(aliloxi)-2-(clorometil)benceno*: A una solución de (2-(aliloxi)fenil)metanol (19,60 g, 119 mmol, 1 equiv) en DCM (410 ml) se añadió diclorotriphenilfosforano (45,1 g, 135 mmol, 1,1 equiv). Después de 18 h, la reacción se concentró en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% DCM/hexano) para proporcionar 1-(aliloxi)-2-(clorometil)benceno (11,75 g, 54%) como un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,96 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,16 - 6,02 (m, 1H), 5,47 (dq, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,34 - 5,29 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (dt, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H).

Intermedio 87



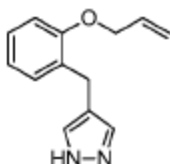
15 *2-(2-(aliloxi)bencil)malononitrilo*: Síntesis de pirazol basada en Echevarría, A.; Elguero, J. Syn. Comm. 1993,23, 925-930. A una solución de 1-(aliloxi)-2-(clorometil)benceno (0,89 g, 4,87 mmol, 1 equiv) y malonitrilo (0,92 g, 14,6 mmol, 3 equiv) en DMF (24 ml) se añadió NaH (0,55 g de una emulsión al 60% en aceite mineral, 13,6 mmol, 2,8 equiv). Desprendimiento de gas. Después de 1 h, la reacción se añadió cuidadosamente a HCl 1 N y se extrajo con éter (x2). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-(aliloxi)bencil)malononitrilo (1,0 g, 97%) como un aceite de color amarillo pálido. Este producto estaba contaminado con ~ 20% de una impureza no identificada. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 - 7,25 (m, 2H), 7,06 - 6,87 (m, 2H), 6,15 - 5,98 (m, 1H), 5,46 - 5,24 (m, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 4,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Intermedio 88



30 *4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-3,5-diamina*: A una solución de 2-(2-(aliloxi)bencil)malononitrilo (1,0 g, 4,71 mmol, 1 equiv) en EtOH (9 ml) se añadió hidrazina (0,79 ml de una solución acuosa al 30%, 7,54 mmol, 1,6 equiv). La solución de color amarillo se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se retiró del calor y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-10% MeOH/ CHCl_3 con 1% de NH_4OH) para proporcionar 4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-3,5-diamina (0,35 g, 30%) como una espuma de color canela. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,96 - 6,81 (m, 2H), 6,11 (ddt, J = 17,3, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,44 (dq, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,33 (dq, J = 10,5, 1,3 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 5,4, 1,3 Hz, 2H), 4,01 - 3,65 (m, 4H), 3,58 (s, 2H); LCMS (ESI, $M+1$): 245,2.

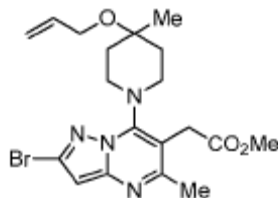
Intermedio 89



40 *4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol*: Una solución de 4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-3,5-diamina (0,35 g, 1,43 mmol, 1 equiv) en agua (2,9 ml) y ácido hipofosforoso (4,45 g, 34,4 mmol, 24 equiv) se enfrió a 0°C (hielo/agua). A la reacción homogénea de color naranja enfriada se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (0,22 g, 3,15 g, 2,2 equiv) en agua (2 ml). La reacción se oscureció significativamente a un color marrón oscuro con un poco de espuma y un poco de precipitado gomoso. Una vez completada la adición, la reacción se eliminó del baño de enfriamiento y se agitó durante 2 h. A continuación, la reacción se añadió a NaOH 1 N y se extrajo con DCM (x4). Las extracciones de DCM combinado se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-10 MeOH/ CHCl_3 con 1% de NH_4OH) para proporcionar 4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol (72 mg, 23%) como un aceite de color marrón. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 2H), 7,20 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,15 - 6,03 (m, 1H), 5,47 - 5,39 (m, 1H), 5,30 (dq, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 5,0,

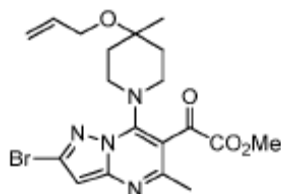
1,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,03 (s, 2H); LCMS (ESI, M+1): 215,23.

Intermedio 90



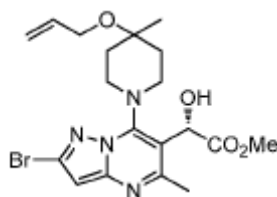
2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Una solución de 2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de etilo (13,4 g, 41,9 mmol, 1 equiv, para la preparación véase el documento WO2012033735), 4-(allyloxi)-4-metilpiperidina (7,16 g, 46,1 mmol, 1,1 equiv) y DIPEA (17,6 ml, 101 mmol, 2,4 equiv) en DMF (84 ml) se calentó a 60°C durante 2 h. A continuación, la reacción se añadió a agua y se extrajo con éter (x2). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-50% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (17,7 g, 97%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,52 (s, 1H), 6,02 (ddt, J = 17,2, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,22 (dq, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 5,2, 1,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,79 - 3,76 (m, 2H), 3,70 - 3,56 (m, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (br. s., 2H), 2,50 (s, 3H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, J = 9,3 Hz, 2H), 1,32 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 437,20.

Intermedio 91



2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo: Una solución de 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (17,7 g, 40,5 mmol, 1 equiv) en THF (200 ml) se enfrió a -78°C (IPA/CO₂). Se añadió gota a gota KHMDS (72 ml de una solución 0,91 M en THF, 64,9 mmol, 1,6 equiv) durante ~ 2 min. La reacción se tornó de color naranja intenso. Después de 30 min, se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (15,9 g, 60,8 mmol, 1,2 equiv) en una sola porción. La reacción se oscureció significativamente. Después de 30 min, la reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con éter (x2). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄) y se concentró en vacío para proporcionar el producto en bruto como un aceite de color marrón. Este se recogió en DCM (200 ml) y peryodiano de Dess-Martin (20,6 g, 48,6 mmol, 1,2 equiv). Después de 30 min, la reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-50% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (9,2 g, 50%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,55 (s, 1H), 6,07 - 5,87 (m, 1H), 5,38 (dq, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,20 (dq, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 5H), 3,69 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 4H), 1,28 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 450,95.

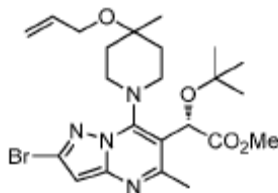
Intermedio 92



(S)-2-(7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una

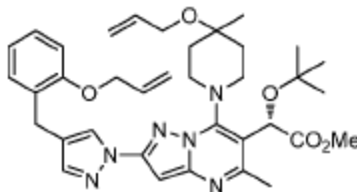
solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (9,20 g, 20,3 mmol, 1 equiv) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2] oxazaborol (12,2 ml de una solución 1 M en tolueno, 12,2 mmol, 0,6 equiv) en tolueno (200 ml) se enfrió a -25°C (MeCN/CO₂). A continuación, se añadió catecolborano (6,8 ml de una solución al 50% en tolueno, 28,4 mmol, 1,4 equiv) y la temperatura se mantuvo entre -15°C y -25°C durante 18 h. En este punto, se añadió más y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2] oxazaborol (4 ml de una solución 1 M en tolueno, 4 mmol, 0,2 equiv) y catecolborano (3 ml de una solución al 50% en tolueno, 12,5 mmol, 0,6 equiv). A continuación, la reacción se agitó durante 4 h adicionales. A continuación, la reacción se inactivó con K₂CO₃ acuoso al 10% (100ml) y EtOAc (100 ml) y se retiró del baño de enfriamiento. Después de agitar durante 45 min, la mezcla se añadió a agua y se extrajo con éter (x4). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (s, 1H), 6,12 - 5,97 (m, 1H), 5,56 - 5,47 (m, 2H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,50 - 3,00 (m muy ancho, 4H), 4,00 (dt, J= 5,0, 1,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,80 (d, J= 11,7 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 453,00.

Intermedio 93



2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: El alcohol en bruto de la etapa anterior se recogió en DCM (50 ml) y tBuOAc (150 ml). A esta solución se añadió ácido perclórico (3,7 ml de una solución acuosa al 70%, 60,9 mmol, 3 equiv) para dar una solución de color naranja nublado. Después de agitar durante 3 h, la reacción se añadió cuidadosamente a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (3,56 g, 34%) y 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (4,53 g, 49%). 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (3,56 g, 34%) y 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,54 (s, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 1H), 5,83 (br. s., 1H), 5,48 (d, J= 17,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 4,50 - 3,00 (m muy ancho, 4H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 509,09.

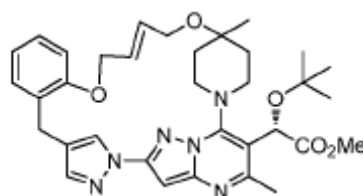
Intermedio 94



2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Acoplamiento de cobre basado en Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2004, 69, 5578-5587. Una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,17 g, 0,334 mmol, 1 equiv), 4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol (72 mg, 0,334 mmol, 1 equiv), CuI (6,4 mg, 0,033 mmol, 0,1 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina, racémico (0,021 ml, 0,133 mmol, 0,4 equiv), y K₂CO₃ (101 mg, 0,734 mmol, 2,2 equiv) en tolueno (1,7 ml) se calentó a 110°C durante 18 h. Se añadió más CuI (14 mg, 0,074 mmol, 0,22 equiv) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina, racémico (0,021 ml, 0,133 mmol, 0,4 equiv) y el calentamiento se continuó durante 40 h adicionales. A continuación, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (127 mg, 59%) como un aceite viscoso de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,75

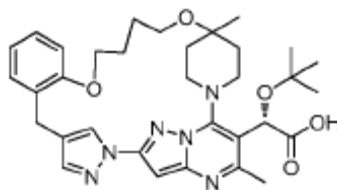
(s, 1H), 6,15 - 5,99 (m, 2H), 5,97 - 5,86 (m, 1H), 5,45 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 2H), 5,34 - 5,27 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,61 (dt, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,04 - 1,67 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 9H) [nota: no se observó 4H de piperidina, se esperaba que fuera extremadamente ancho]; LCMS (ESI, M+1): 643,5.

5 Intermedio 95



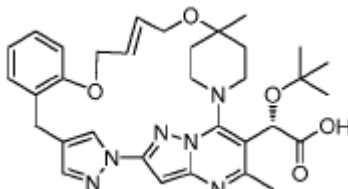
(2S)-2-(tert-butoxy)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexacyclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-yl]acetato de metilo: Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-(2-(aliloxi)encil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (116 mg, 0,180 mmol, 1 equiv) en DCE (150 ml) durante 15 min. A continuación, la solución se calentó a 70°C y se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2ª generación (11 mg, 0,018 mmol, 0,1 equiv). El calentamiento de la solución de color azul ligeramente pálida se continuó durante 3 h. A continuación, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado (82 mg, 74%) como un aceite viscoso de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,32 - 6,32 (m, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 1H), 6,22 - 6,13 (m, 1H), 6,21 - 6,12 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 3H), 4,12 - 3,91 (m, 4H), 3,77 - 3,69 (m, 5H), 3,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 4H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,28 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 615,5.

Ejemplo 25

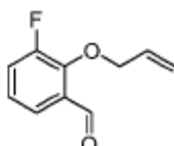


Ácido (2S)-2-(tert-butoxy)-2-{4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexacyclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18-nonaen-3-yl}acético: Una solución de 2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexacyclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-yl]acetato de metilo (20 mg, 0,033 mmol, 1 equiv) y 10% Pd/C (16 mg) en EtOH (1 ml) se expuso a un globo de hidrógeno. Después de 1 h, la reacción se filtró a través de un tapón de Celite eluyendo con una cantidad mínima de MeOH. A esta solución filtrada se añadió hidróxido de litio monohidrato (27 mg, 0,651 mmol, 20 equiv) y agua (2 gotas). A continuación, la reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Se añadió más hidróxido de litio monohidrato (27 mg, 0,651 mmol, 20 equiv) y la temperatura se elevó a 70°C. Después de agitar durante 1 h, la reacción se retiró del calor y se filtra. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (9,1 mg, 46%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,76 (br. s., 1H), 4,37 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,53 (br. s., 3H), 2,21 - 1,98 (m, 3H), 1,76 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,24 (br. s., 3H), 1,17 (s, 9H) [nota: se no se observó 4H de piperidina, probablemente pico bajo agua]; LCMS (ESI, M+1): 603,5.

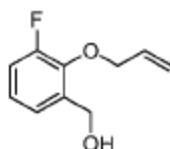
Ejemplo 26



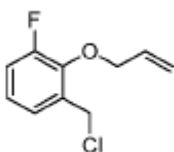
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{14,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 95 con el 59% de rendimiento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (br. s., 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 6,17 - 6,09 (m, 1H), 5,78 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,46 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 4H), 2,53 (br. s., 3H), 2,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,74 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,27 (br. s., 3H), 1,18 (br. s., 9H); LCMS (ESI, M+1): 601,5.

Intermedio 96

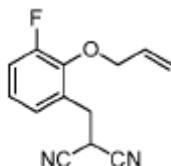
2-(allyloxi)-3-fluorobenzaldehído: Preparado a partir de 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 84 con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (dq, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 11,5, 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (tdd, J = 7,9, 4,5, 0,8 Hz, 1H), 6,08 (ddtd, J = 16,9, 10,5, 6,1, 1,0 Hz, 1H), 5,41 (dq, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,32 (dq, J = 10,3, 1,1 Hz, 1H), 4,77 (dq, J = 6,1, 1,2 Hz, 2H).

Intermedio 97

(2-(allyloxi)-3-fluorofenil)metanol: Preparado a partir del intermedio 96 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 85 con el 90% de rendimiento. (2-(allyloxi)-3-fluorofenil) metanol. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,15 - 6,03 (m, 1H), 5,42 (dq, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,34 - 5,27 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,69 (dq, J = 6,0, 1,3 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

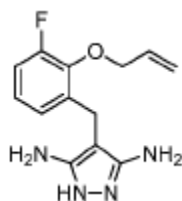
Intermedio 98

2-(allyloxi)-1-(clorometil)-3-fluorobenceno: Preparado a partir del intermedio 97 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 86 con el 67% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 - 6,98 (m, 2H), 6,20 - 6,02 (m, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 5,31 - 5,27 (m, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 4H).

Intermedio 99

2-(2-(allyloxi)-3-fluorobencil)malononitrilo: Preparado a partir del intermedio 98 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 87. El material pasó sin purificación a la siguiente etapa.

Intermedio 100

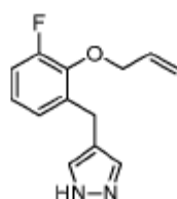


5

4-(2-(allyloxy)-3-fluorobenzyl)-1H-pirazol-3,5-diamina: Preparado a partir del intermedio 99 usando el mismo procedimiento que para el Intermedio 88 (2 etapas) con un rendimiento del 20%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,14 - 6,02 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H).

Intermedio 101

10

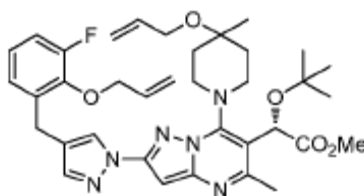


15

4-(2-(allyloxy)-3-fluorobenzyl)-1H-pirazol: Preparado a partir del intermedio 100 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 89 con el 19% de rendimiento. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (s, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 3H), 6,08 - 5,99 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,56 (dq, J = 5,8, 1,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H).

Intermedio 102

20

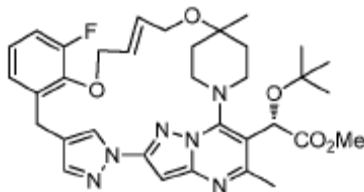


25

2-(2-(4-(2-(allyloxy)-3-fluorobenzyl)-1H-pirazol-1-il)-7-(4-(allyloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Preparado a partir del intermedio 93 y 101 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 94 con el 54% de rendimiento. LCMS (ESI, $M+1$): 661,5.

Intermedio 103

30



35

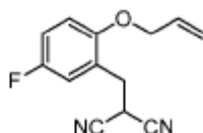
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-19-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-il]acetato de metilo: Preparado a partir del intermedio 102 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 95 con el 48% de rendimiento. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,53 - 8,43 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 6,30 - 6,24 (m, 2H), 6,17 - 6,11 (m, 1H), 4,76 - 4,52 (m, 3H), 4,12 - 3,88 (m, 4H), 3,72 (s, 4H), 3,04 - 2,88 (m, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LCMS (ESI, $M+1$): 633,45.

Ejemplo 27

40

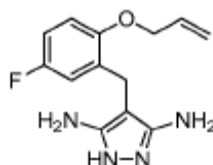
5 *1-(aliloxi)-2-(bromometil)-4-fluorobenceno*: Se disolvió 2-(aliloxi)-5-fluorofenil)metanol (1,06 g, 5,82 mmol, 1 equiv) en DCM (11,6 ml). La solución se enfrió a 0°C y a esta solución se añadió PBr₃ (0,274 ml, 2,91 mmol, 0,5 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. El disolvente se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash con columna en gel de sílice (5% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto (0,60 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 9,0, 8,0, 3,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 6,07 (ddt, J = 17,3, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (dt, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H). LCMS (ESI, M+1): 245,00.

Intermedio 107



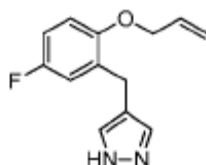
15 *2-(2-(aliloxi)-5-fluorobencil)malononitrilo*: Preparado a partir del intermedio 106 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 87 con el 75% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (dd, J = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 2H), 6,04 (dt, J = 17,2, 10,5, 5,4 Hz, 2H), 5,44 - 5,33 (m, 3H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,58 (dt, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 4,53 (dt, J = 5,0, 1,5 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H). LCMS (ESI, M+1): 231,09.

Intermedio 108



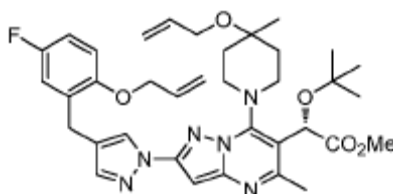
25 *4-(2-(aliloxi)-5-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-diamina*: Preparado a partir del intermedio 107 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 88 con el 55% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 - 6,57 (m, 3H), 6,10 - 5,90 (m, 1H), 5,44 - 5,17 (m, 2H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,05 (m, 1H). LCMS (ESI, M+1): 263,2.

Intermedio 109



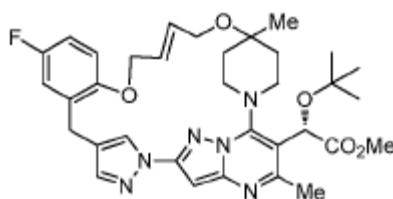
4-(2-(aliloxi)-5-fluorobencil)-1H-pirazol: Preparado a partir del intermedio 108 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 89 con el 28% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 233,2.

Intermedio 110



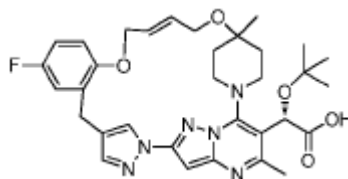
40 *2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-(2-(aliloxi)-5-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo*: Preparado a partir del intermedio 93 y 109 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 94 con el 54% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 661,4.

Intermedio 111



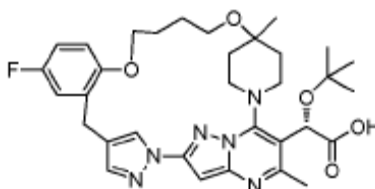
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-yl]acetato de metilo: Preparado a partir del intermedio 110 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 95 con el 46% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 633,4

Ejemplo 29



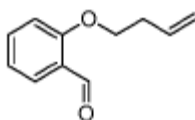
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-yl]ácido: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 111 con el 46% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,67 - 4,42 (m, 3H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,24 (br. s., 1H), 2,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,16 (s, 9H). LCMS (ESI, M+1): 619,3.

Ejemplo 30

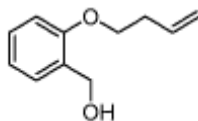


Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[17-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18-nonaen-3-yl]ácido: Se prepara a partir del intermedio 111 con el 38% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,36 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,97 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 2,66 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,12 (br. s., 1H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,76 (d, J = 14,3 Hz, 4H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). LCMS (ESI, M+1): 621,3.

Intermedio 112



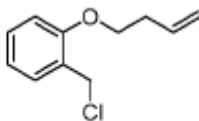
2-(but-3-en-1-iloxy)benzaldehído: A una solución de 2-hidroxibenzaldehído (10 g, 82 mmol, 1 equiv) en DMF (205 ml) se añadió NaH (3,6 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 90 mmol, 1,1 equiv). Desprendimiento de gas. Se añadió 4-bromobut-1-eno (10 ml, 98 mmol, 1,2 equiv) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre NaOH 1 N y éter. La capa de éter se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío para proporcionar el Intermedio 31a como un aceite de color amarillo (6,9 g, 48%). Uno se pasó sin purificación (contaminado con aceite mineral residual). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,10 - 6,92 (m, 2H), 6,03 - 5,83 (m, 1H), 5,27 - 5,09 (m, 2H), 4,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,62 (qt, J = 6,6, 1,3 Hz, 2H).

Intermedio 113

- 5 *(2-(but-3-en-1-yloxy)fenil)metanol*: Preparado a partir del intermedio 112 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 85 con el 59% de rendimiento. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,96 (td, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,93 (ddt, $J = 17,0, 10,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,24 (dq, $J = 17,1, 1,6$ Hz, 1H), 5,17 (dq, $J = 10,2, 1,4$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,61 (qt, $J = 6,4, 1,4$ Hz, 2H), 2,53 - 2,47 (m, 1H).

Intermedio 114

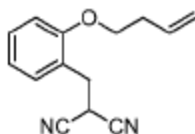
10



- 15 *1-(but-3-en-1-yloxi)-2-(clorometil)benceno*: Preparado a partir del intermedio 113 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 86 con el 48% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,37 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 17,1, 1,8$ Hz, 1H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,11 - 4,06 (m, 2H), 2,60 (dt, $J = 6,6, 1,3$ Hz, 2H).

Intermedio 115

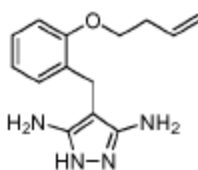
20



- 2-(2-(but-3-en-1-yloxi)benzil)malononitrilo*: Preparado a partir del intermedio 114 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 87 con el 61% de rendimiento. LCMS (ESI, $M+1$): 227,1.

Intermedio 116

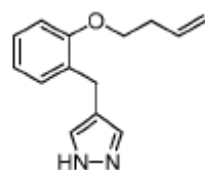
25



- 30 *4-(2-(but-3-en-1-yloxi)benzil)-1H-pirazol-3,5-diamina*: Preparado a partir del intermedio 115 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 88 Preparado a partir del intermedio 115 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 88 con el 55% de rendimiento. LCMS (ESI, $M+1$): 259,2.

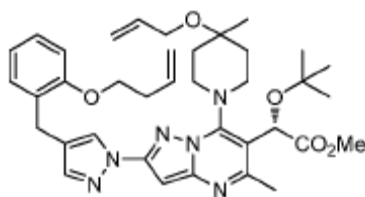
Intermedio 117

35



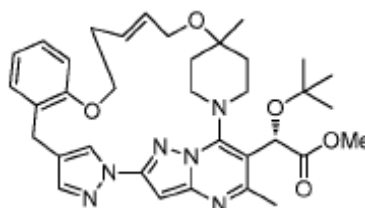
- 4-(2-(but-3-en-1-yloxi)benzil)-1H-pirazol*: Preparado a partir del intermedio 116 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 89 con el 33% de rendimiento. LCMS (ESI, $M+1$): 229,3.

Intermedio 118



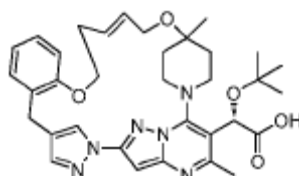
2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-(2-(but-3-en-1-iloxi)bencil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Preparado a partir del intermedio 93 y 117 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 94 con el 38% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 657,5.

Intermedio 119



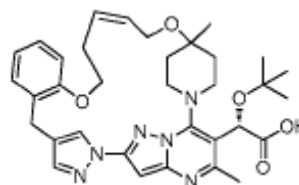
(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-il]acetato de metilo: Preparado a partir del intermedio 118 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 94 con el 29% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 629,45.

Ejemplo 31



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 119 con el 6% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,03 - 5,83 (m, 3H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 10,8, 7,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 3H), 3,98 - 3,81 (m, 3H), 3,50 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). LCMS (ESI, M+1): 615,3.

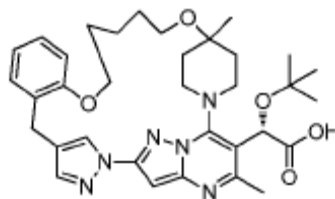
Ejemplo 32



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24Z)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 119 con el 11% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,29 - 6,18 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,93 (dt, J = 15,4, 5,6 Hz, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,08 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,68 (s, 5H), 2,08 (dd, J = 13,9, 2,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,76 (td, J

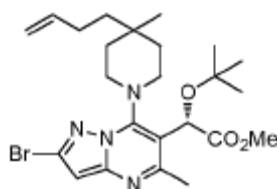
= 13,3, 4,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). LCMS (ESI, M+1): 615,3.

Ejemplo 33



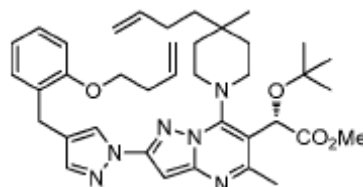
Ácido (2S)-2-(tert-butoxy)-2-{4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratriaconta-2,4,6(34), 8,11,13 (33),15(20),16,18-nonaen-3-il}acético: Preparado a partir del intermedio 119 con el 45% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,68 (br. s., 1H), 4,22 (t, J= 12,4 Hz, 1H), 4,06 (br. s., 1H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,67 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,47 (br. s., 3H), 2,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,51 (br. s., 3H), 1,97 (br. s., 1H), 1,87 (d, J= 13,1 Hz, 2H), 1,75 (br. s., 4H), 1,67 (br. s., 2H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 9H). LCMS (ESI, M+1): 617,3.

Intermedio 120



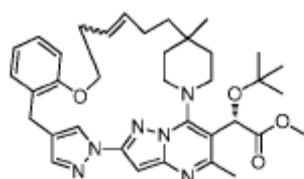
2-(2-bromo-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-etil: Una solución de 2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (), clorhidrato de 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina (153 mg, 0,806 mmol, 1,05 equiv) y DIPEA (0,40 ml, 2,304 mmol, 3 equiv) en DMF (3,8 ml) se calentó a 65°C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. Esta se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto (0,35 g, 90%). LCMS (ESI, M+1): 509,4.

Intermedio 121



2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-(2-(but-3-en-1-iloxi)bencil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Preparado a partir del intermedio 89 y 120 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 94 con el 82% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 655,5.

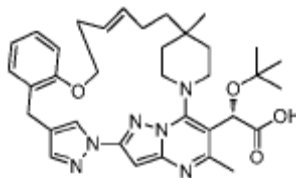
Intermedio 122



(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-yl]acetato de metilo: Preparado a partir del intermedio 121 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 95 con el 82% de rendimiento. LCMS (ESI, M+1): 627,5.

Ejemplo 34

5

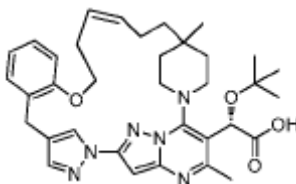


10 **Ácido** (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tetratriaconta-2,4,6(34), 8,11,13 (33),15(20),16,18,24-decaen-3-yl]acético: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 122 con el 17% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (br. s., 1H), 5,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,44 (br. s., 1H), 4,24 - 4,03 (m, 2H), 3,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,63 (br. s., 3H), 2,89 (s, 3H), 2,69 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,20 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 1,84 (br. s., 1H), 1,76 (br. s., 1H), 1,59 (br. s., 1H), 1,46 (br. s., 2H), 1,40 - 1,30 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,02 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 613,3.

15

Ejemplo 35

20

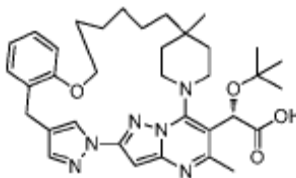


25 **Ácido** (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24Z)-4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tetratriaconta-2,4,6(34), 8,11,13 (33),15(20),16,18,24-decaen-3-yl]acético: Preparado mediante saponificación directa del Intermedio 122 con el 25% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,78 (d, J = 19,8 Hz, 3H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,75 - 3,60 (m, 3H), 3,17 (br. s., 2H), 2,61 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,51 (br. s., 3H), 2,02 (br. s., 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,66 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,61 - 1,36 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 0,97 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 613,3.

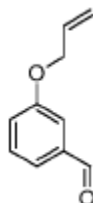
30

Ejemplo 36

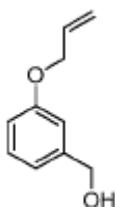
35



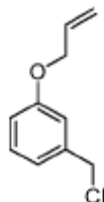
40 **Ácido** (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}] tetratriaconta-2,4,6(34), 8,11,13 (33),15(20),16,18-nonaen-3-yl] acético: Preparado a partir del intermedio 122 con el 40% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,14 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 3H), 3,64 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 3H), 1,68 (br. s., 1H), 1,63 - 1,53 (m, 3H), 1,52 - 1,34 (m, 5H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,98 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 615,3.

Intermedio 123

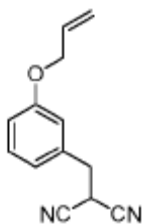
3-(*aliloxi*)benzaldehído: Preparado a partir de 3-hidroxibenzaldehído usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 84. Material usado en crudo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H), 7,57 - 7,37 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,08 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,3 Hz, 1H), 5,45 (dq, J = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,33 (dq, J = 10,5, 1,3 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H).

Intermedio 124

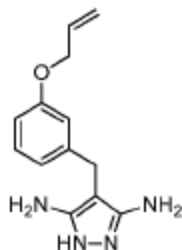
(3-*aliloxi*)fenil)metanol: Preparado a partir del intermedio 123 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 85 con el 92% de rendimiento para dos etapas. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 6,08 (ddt, J = 17,1, 10,5, 5,3 Hz, 1H), 5,43 (dq, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,30 (dq, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,57 (dt, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 1H).

Intermedio 125

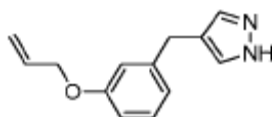
1-(*aliloxi*)-3-(*clorometil*)benceno: Preparado a partir del intermedio 124 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 86 con el 81% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,90 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,7 Hz, 1H), 6,08 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,3 Hz, 1H), 5,45 (dq, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,32 (dq, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 4H).

Intermedio 126

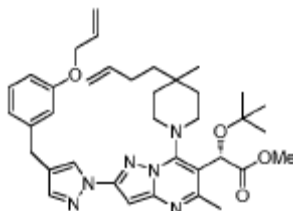
2-(3-(*but-3-en-1-iloxi*)bencil)malononitrilo: Preparado a partir del intermedio 125 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 87 con el 80% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,84 (m, 3H), 6,15 - 6,00 (m, 1H), 5,43 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,57 (dt, J = 5,2, 1,4 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Intermedio 127

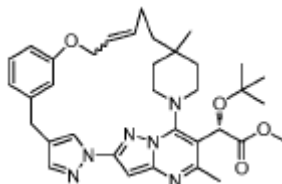
4-(3-allyloxy)benzyl)-1H-pirazol-3,5-diamina: Preparado a partir del intermedio 126 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 88 con el 60% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 6,81 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 6,12 - 5,99 (m, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,52 (dt, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); LCMS (ESI, $M+1$): 245,25.

Intermedio 128

4-(3-allyloxy)benzyl)-1H-pirazol: Preparado a partir del intermedio 127 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 89 con el 23% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 8,9, 7,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,70 (m, 3H), 6,14 - 5,92 (m, 1H), 5,49 - 5,36 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 5,3, 1,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H); LCMS (ESI, $M+1$): 216,1.

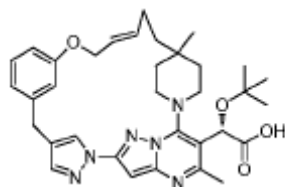
Intermedio 129

2-(2-(4-(3-allyloxy)benzyl)-1H-pirazol-1-yl)-7-(4-(but-3-en-1-yl)-4-metilpiperidin-1-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Preparado a partir del intermedio 120 y 128 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 94 con el 87% de rendimiento. LCMS (ESI, $M+1$): 641,5.

Intermedio 130

(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18,22-decaen-3-yl]acetato de metilo: Preparado a partir del intermedio 371 usando el mismo procedimiento usado para el intermedio 251 con el 92% de rendimiento. LCMS (ESI, $M+1$): 613,5.

Ejemplo 37

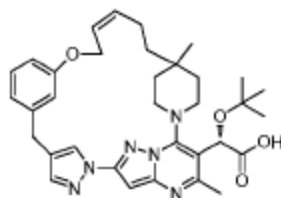


5

Ácido (2S)-2-(tert-butoxy)-2-[(22E)-4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexacyclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18,22-decaen-3-yl]acético: Preparado mediante saponificación directa del Intermedio 130 con el 40% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (br. s., 1H), 6,81 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,86 - 5,74 (m, 2H), 5,66 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,71 (br. s., 2H), 4,08 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,09 (br. s., 2H), 2,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,52 (br. s., 3H), 1,99 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 6H), 1,16 (s, 9H), 0,95 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 599,3.

10

Ejemplo 38

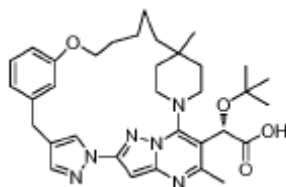


15

Ácido (2S)-2-(tert-butoxy)-2-[(22E)-4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexacyclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18,22-decaen-3-yl]acético: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 130 con el 6% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,73 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 5,30 (br. s., 1H), 4,71 - 4,52 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 4H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (br. s., 1H), 1,90 (s, 3H), 1,63 - 1,38 (m, 4H), 1,13 (s, 9H), 1,05 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 599,3.

20

Ejemplo 39



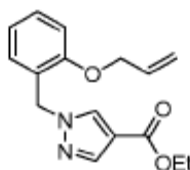
25

Ácido (2S)-2-(tert-butoxy)-2-[(22E)-4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexacyclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]tritiaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18,22-decaen-3-yl]acético: Preparado a partir del intermedio 130 con el 23% de rendimiento, véase la preparación del ejemplo 25. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,48 (br. s., 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,55 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,43 (br. s., 1H), 2,84 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,62 - 1,40 (m, 5H), 1,39 - 1,15 (m, 4H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 601,3.

30

35

Intermedio 131

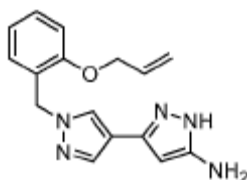


40

1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo: A una solución de acetato de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,94 g, 6,71 mmol, 1 equiv) y 1-(aliloxi)-2-(clorometil)benceno (1,35 g, 7,38 mmol, 1,1 equiv) en MeCN (34 ml) se añadió K₂CO₃

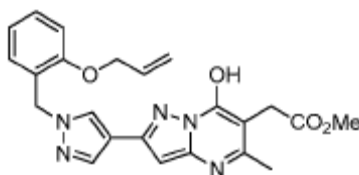
(20,04 g, 14,76 mmol, 2,2 equiv). A continuación, la suspensión se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar 1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,04 g, ~100%) como un aceite de color naranja pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,31 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,3 Hz, 1H), 5,43 - 5,28 (m, 4H), 4,58 (dt, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS (ESI, M+1): 287,25.

Intermedio 132



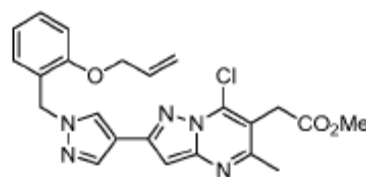
1'-(2-(aliloxi)bencil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Una solución de MeCN (0,52 ml, 9,97 mmol, 1,4 equiv) en THF (7 ml) se enfrió a -78°C (IPA/CO₂). A continuación, se añadió n-BuLi (6,23 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 9,97 mmol, 1,4 equiv) y la reacción se agitó durante 10 min. A esta suspensión blanca, se añadió una solución de 1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,04 g, 7,12 mmol, 1 equiv) en THF (7 ml). La reacción se tornó en una suspensión de color canela, a continuación, una solución homogénea de color naranja y, finalmente, se desvaneció a un color amarillo pálido. Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM (x2). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el 3-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanenitrilo crudo. Este producto en bruto se recogió en EtOH (36 ml) y se añadió hidrazina (0,36 ml, 11,39 mmol, 1,6 equiv). A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante 2 h y en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-10% de MeOH/CHCl₃ con 1% de NH₄OH) para proporcionar 1'-(2-(aliloxi)bencil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (1,51 g, 72% para 2 etapas) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, J = 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 - 6,02 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,42 (dd, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,33 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 4,61 (dt, J = 5,2, 1,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,61 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): 296,25.

Intermedio 133



2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: A una suspensión de 1'-(2-(aliloxi)bencil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (1,51 g, 5,11 mmol, 1 equiv) en xileno (26 ml) se añadió 2-acetilsuccinato de dimetilo (1,0 ml, 6,14 mmol, 1,2 equiv) y TsOH (2 mg, 0,010 mmol, 0,002 equivalentes). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se retiró del calor. Después de enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con hexano y el sólido de color amarillo pálido se filtró para proporcionar 2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (2,03 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,02 - 5,94 (m, 1H), 5,36 (s, 3H), 5,28 - 5,21 (m, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 434,3.

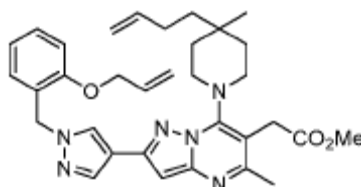
Intermedio 134



2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Una solución de 2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1,44 g, 3,32 mmol, 1

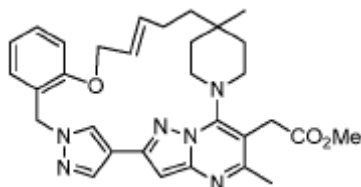
equiv) y N,N-dimetilanilina (0,93 ml, 7,31 mmol, 2,2 equiv) en POCl₃ (17 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con CHCl₃ (x3). Los extractos de CHCl₃ combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (0,95 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J= 6,8 Hz, 2H) [nota: esto son probablemente dos singletes muy cercanos entre sí], 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,16 - 6,00 (m, 1H), 5,46 - 5,39 (m, 3H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 452,3.

Intermedio 135



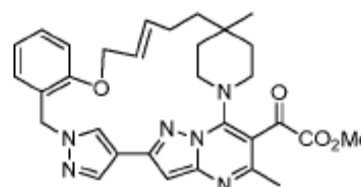
2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Una solución de 2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6 il)acetato de metilo (0,24 g, 0,531 mmol, 1 equiv), 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina, HCl (111 mg, 0,584 mmol, 1,1 equiv) y DIPEA (2,2 ml, 1,275 mmol, 2,4 equiv) en DMF (2,7 ml) se calentó a 60°C durante 6 h. A continuación, la reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (10-100% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (0,265 g, 88%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,14 - 6,05 (m, 1H), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 5,49 - 5,41 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,62 (dt, J = 5,2, 1,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, J = 8,0, 4,3 Hz, 4H), 1,10 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 569,45.

Intermedio 136



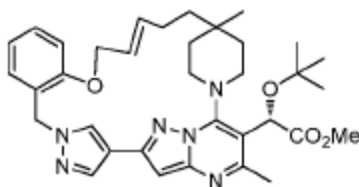
2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acetato de metilo: Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 2-(2-(1-(2-(aliloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (0,26 mg, 0,457 mmol, 1 equiv) en DCE (91 ml) durante 5 min. A continuación, la solución se calentó a 70°C y se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs 2ª generación (29 mg, 0,046 mmol, 0,1 equiv). El calentamiento de la solución de azul ligeramente pálido se continuó durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado (0,156 g, 63%) como una espuma de color canela. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,14 - 6,04 (m, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,64 - 1,56 (m, 4H), 1,01 (s, 3H) LCMS (ESI, M+1): 541,4.

Intermedio 137



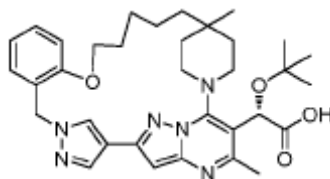
2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-*il*]-2-oxoacetato de metilo: Una solución de 2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo [25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10 (32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-*il*]acetato de metilo (0,156, 0,289 mmol, 1 equiv) en THF (6 ml) se enfrió a -78°C (IPA/CO₂). Se añadió KHMDS (0,44 ml de una solución 0,91 M en THF, 0,404 mmol, 1,4 equiv). La reacción se tornó de color amarillo naranja intenso. Después de 15 min, se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (113 mg, 0,433 mmol, 1,5 equiv) en una sola porción. Después de 30 min, la reacción fría se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto. Este se recogió en DCM (5,8 ml) y peryodinano de Dess-Martin (172 mg, 0,405 mmol, 1,4 equiv). Después de 16 h, la reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (10-100% EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado (0,15 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,04 - 6,89 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,14 - 6,00 (m, 1H), 5,94 - 5,83 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,82 - 4,70 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,03 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 555,3.

Intermedio 138



(2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-*il*]acetato de metilo: Una solución de 2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6 (33),8,10 (32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-*il*]-2-oxoacetato de metilo (0,15 g, 0,270 mmol, 1 equiv) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-c][1,3,2] oxazaborol (120 mg, 0,433 mmol, 1,6 equiv) en tolueno (5,4 ml) se enfrió a -25°C (MeCN/CO₂). A continuación, se añadió catecolborano (0,92 ml de una solución al 50% en tolueno, 0,433 mmol, 1,6 equiv) y la temperatura se mantuvo entre -15°C y -25°C durante 3 h. A continuación, la reacción fría se añadió al 10% acuosa extraída con EtOAc (x3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto como una espuma de color amarillo pálido (290 mg). Este se recogió en t-BuOAc (5,4 ml). A esta solución se añadió ácido perclórico (0,070 ml de una solución acuosa al 70%, 0,810 mmol, 3 equiv) para dar una solución turbia de color blanco. Para intentar mejorar la solubilidad, se añadieron DCM (5 ml) y más ácido perclórico (0,2 ml de una solución acuosa al 70%, 5,7 equiv). Después de agitar durante 1 h, la reacción se añadió cuidadosamente a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (10-100% EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado (43 mg, 26% 2 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,13 - 6,04 (m, 1H), 5,93 - 5,85 (m, J = 15,6 Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 5,36 - 5,28 (m, 2H), 4,70 - 4,54 (m, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, J = 18,8 Hz, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 613,4.

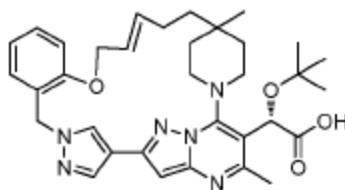
Ejemplo 40



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10 (32),11,16 (20),16,18-nonaen-3-*il*]-acético: Una solución de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-*il*]acetato de metilo (34 mg, 0,055 mmol, 1 equiv) y 10% Pd/C (12 mg, 0,011 mmol, 0,2 equiv) en MeOH (1,1 ml) se

expuso a un globo de hidrógeno. Después de 6 h, la reacción se filtró a través de un tapón de Celite eluyendo con una cantidad mínima de MeOH. A esta solución filtrada añadió hidróxido de litio monohidrato (70 mg, 1,6 mmol, 30 equiv). A continuación, la reacción se calentó a 60°C durante 18 h. La reacción se retiró del calor y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; gradiente: 40-80% de B durante 20 minutos, a continuación, una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 20 ml/min, para proporcionar el producto deseado (5,9 mg, 16%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,31 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,48 (br. s., 1H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 3,75 (br. s., 1H), 3,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,54 - 2,49 (m, 3H), 1,96 (br. s., 2H), 1,75 - 1,37 (m, 10H), 1,20 (s, 9H), 0,99 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 601,5.

Ejemplo 41



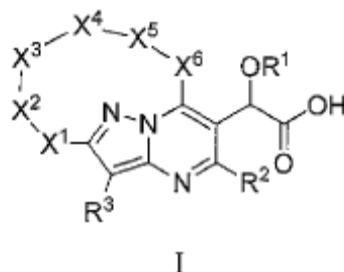
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,6 (33),8,10 (32),11,15(20),16,18,23-decaen-3-yl]acético: Preparado mediante saponificación directa del intermedio 138 con el 82% de rendimiento, véase el procedimiento para el ejemplo 40. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,96 - 5,85 (m, 2H), 5,39 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,65 (m, J = 6,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (br. s., 1H), 3,75 (br. s., 1H), 3,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90 - 1,46 (m, 6H), 1,20 (s, 9H), 1,00 (s, 3H). LCMS (ESI, M+1): 599,33.

Será evidente para una persona con conocimientos en la materia que la presente descripción no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede ser materializada en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios incluidos dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I

5



en la que:

- 10 R^1 es hidrógeno o alquilo;
 R^2 es hidrógeno o alquilo;
 R^3 es hidrógeno, alquilo o halo;
 X^1 es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo;
15 X^2 es bencilo en el que el bencilo puede ser sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
 X^3 es O o está ausente;
 X^4 es alquilenilo o alquenilenilo;
 X^5 es O o está ausente; y
20 X^6 es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en la que R^1 es alquilo; R^2 es alquilo; R^3 es hidrógeno; X^1 es pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo; X^2 está ausente o es bencilo en el que el bencilo puede estar sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de
25 entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; X^3 es O o está ausente; X^4 es alquilenilo o alquenilenilo; X^5 es O o está ausente; y X^6 es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo, R^2 es alquilo y R^3 es hidrógeno.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 es pirazolilo.
30 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 es oxazolilo.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X^1 es tiazolilo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que donde X^4 es propileno, propenileno, butileno, butenileno, pentileno, pentenileno, hexileno o hexenileno.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X^6 es piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo.
35 9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,22-decaen-3-il]acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-4,27-dimetil-26-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;

- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,15,19,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18,22-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,26-dimetil-25-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,15,19,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(31),16,18-nonaen-3-il]acético;
- 5 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético;
- 10 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,28-dimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético;
- 15 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26,32-trioxa-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R)-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético;
- 20 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E,25E)-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23,25-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(25E)-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,25-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18-nonaen-3-il]acético;
- 25 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(25E)-18-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,25-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-18-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético;
- 30 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.12.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]dotriaconta-2,4,6(32),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24E)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21-oxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético;
- 35 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22R,24Z)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21-oxa-33-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo [26.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10,12,15(20),16,18,24-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- 40 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23Z)-17-fluoro-4,27-dimetil-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,26-dimetil-31-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]dotriaconta-2,4,6 (3 2),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21-oxa-32-tia-1,5,7,8,11-pentaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;
- 45 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9,10,13,0^{2,7}}]tritriaconta-2,4,6(33),8,10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético;

tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18-nonaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-il}acético;

5 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-19-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{19-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18-nonaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23E)-17-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18,23-decaen-3-il}acético;

10 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{17-fluoro-4,27-dimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(20),16,18-nonaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-ácido acético il];

15 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24Z)-4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,28-dimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18-nonaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24E)-4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-ácido acético il];

20 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(24Z)-4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18,24-decaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,28-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tetratriaconta-2,4,6(34),8,11,13(33),15(20),16,18-nonaen-3-il}acético;

25 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22E)-4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18,22-decaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22Z)-4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18,22-decaen-3-il}acético;

Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,26-dimetil-20-oxa-1,5,7,8,10,11-hexaazahexaciclo[24.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.1^{15,19}.0^{2,7}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,11,13(32),15(31),16,18-nonaen-3-il}acético; y

30 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,27-dimetil-21-oxa-1,5,7,8,12,13-hexaazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,15(20),16,18-nonaen-3-il}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición útil para el tratamiento de la infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 11. Composición según la reivindicación 10, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz al menos otro agente usado para el tratamiento de la infección por VIH o SIDA seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores del brote o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la infección por VIH que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

45 13. Compuesto para su uso en el procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento de la infección por VIH o SIDA seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no

nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores del brote o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.