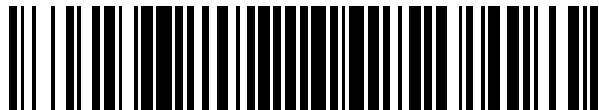


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 904**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 513/22 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159959**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14727271 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2970274**

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

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361781764 P

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

12.07.2017

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 y
CONNOLLY, TIMOTHY P.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 623 904 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 la 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. La descripción proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y dichos compuestos para su uso en procedimientos para tratar la infección por VIH.

10 Se ha identificado que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico responsable del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad letal caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la capacidad de combatir infecciones oportunistas potencialmente letales. Las estadísticas recientes indican que hay hasta 33,3 millones de personas en todo el mundo infectadas por el virus (Informe ONUSIDA sobre la epidemia mundial de SIDA 2010). Además del gran número de individuos que ya se encuentran infectados, el virus continúa diseminándose. Las estimaciones desde 1998 indican a aproximadamente 6 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año, se produjeron aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

15 En la actualidad hay disponible una serie de fármacos antivíricos para combatir la infección. Estos fármacos pueden dividirse en clases basándose en la proteína vírica a la que se dirigen o en 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. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitibina, tenofovir y abacavir son nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa que se comportan como miméticos de sustrato para detener la síntesis del ADNc vírico. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis del ADNc vírico mediante un mecanismo no competitivo (o incompetivo). Enfuvirtida y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula hospedadora. Un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), ha sido aprobado para su uso en pacientes con experiencia en el tratamiento y es evidente que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores del VIH de diferentes clases.

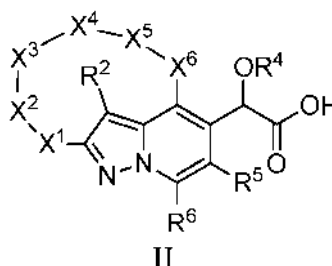
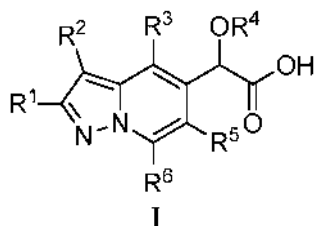
20 Usados individualmente, estos fármacos son eficaces para reducir la replicación vírica. Sin embargo, el efecto es únicamente temporal, ya que el virus desarrolla rápidamente resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Por otra parte, se ha demostrado que la terapia combinada es muy eficaz tanto para reducir el virus como para suprimir la aparición de resistencia en un número de pacientes. En los Estados Unidos, donde la terapia combinada está ampliamente disponible, el número de muertes a causa del VIH se ha reducido drásticamente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

25 Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y un gran número fracasan con esta terapia. De hecho, los estudios iniciales sugieren que aproximadamente el 30-50 % de los pacientes acaban fracasando con al menos un fármaco de la combinación supresora. En la mayoría de los casos, el fracaso del tratamiento está causado por la aparición de resistencia vírica. A su vez, la resistencia vírica está causada por la velocidad de replicación del VIH-1 durante el transcurso de la infección, combinada con la relativamente elevada tasa de mutación asociada con la polimerasa vírica y la falta de cumplimiento por parte de los individuos infectados por VIH a la hora de tomar las medicaciones que les han sido prescritas. Claramente, existe la necesidad de nuevos agentes antivíricos, preferentemente con actividad contra virus que ya son resistentes a los fármacos aprobados en la actualidad. Otros factores importantes incluyen la seguridad y un régimen de dosificación más cómodo que muchos de los fármacos aprobados en la actualidad.

30 Se han desvelado compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véanse los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012003497, WO2012003498, WO2012033735, WO2012065963, WO2013/025584 y WO2012066442

35 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos y útiles para el tratamiento del VIH. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, respecto de uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia inhibitoria, selectividad por la diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad. **Descripción de la invención**

40 La invención abarca compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la inhibición de la integrasa del VIH y el tratamiento de aquellos infectados por el VIH o con SIDA. Un aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I)



R¹ es -CON(R⁷)(R⁸);

o R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoixi, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenoilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, y fenilo;

o R³ es cicloalquilo, cicloalquenoilo, cromano, oxacina, o dihidropiranoquinolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenoilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, y fenilo;

R⁴ es alquilo o haloalquilo;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo;

R⁷ es Ar¹ o (Ar¹)alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y alquenoilo;

X¹ es -CONH-;

o X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, o fenilo;

X² es fenilo o bencilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

X³ es O o está ausente;

X⁴ es alquenoilo o alquenoilo;

X⁵ es O o está ausente; y

X⁶ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de las invenciones es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R¹ es -CON(R⁷)(R⁸);

o R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, u

homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo;

5 o R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo, o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo;

R⁴ es alquilo o haloalquilo;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo;

R⁷ es Ar¹ o (Ar¹)alquilo;

10 R⁸ es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y alquenilo;

X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, o fenilo;

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

X³ es O o está ausente;

X⁴ es alquileo o alquilenilo;

X⁵ es O o está ausente; y

20 X⁶ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que

25 R¹ es -CON(R⁷)(R⁸);

o R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O;

R² es hidrógeno;

30 R³ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo;

35 o R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo, o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo;

R⁴ es alquilo;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es (Ar¹)alquilo;

40 R⁸ es hidrógeno; y

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y alquenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R¹ es -CON(R⁷)(R⁸).

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo.

10 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo.

15 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es cicloalquilo, cicloalqueno, cromano, oxacina, o dihidropiranoquinolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es cromano sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, y fenilo.

20 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es cromano sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula II.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula II en la que X¹ es -CONH-.

25 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula II en la que X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, o fenilo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula II en la que X² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.

30 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula II en la que X² es bencilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula II en la que X⁶ es piperidino sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo.

35 Para un compuesto de fórmula I, el alcance de cualquiera de los casos de un sustituyente variable, incluyendo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Ar¹, X², X³, X⁴, X⁵, y X⁶, puede usarse independientemente del alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la presente invención incluye combinaciones de los distintos aspectos.

A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "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 bivalente lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquilenilo" significa un grupo alqueno bivalente 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. "Hidroxialquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados de monohalo sustituido a perhalo sustituido en los sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "haloalquilo" y "haloalcoxi", "halofenilo", "halofenoxi". "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los sustituyentes que se ilustran en las fórmulas químicas para unirse en posiciones variables en un sistema de anillo múltiple (por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico) se pretende que se enlacen al anillo en el sitio en el que se atraen para unirse. Los términos entre paréntesis o entre varios paréntesis pretende aclarar las relaciones de unión a los expertos en la materia. Por ejemplo, una expresión como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

- La presente 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 de forma significativa a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y, por lo tanto, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden fabricarse de acuerdo con técnicas orgánicas habituales que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodohidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato. Algunas formas de sal 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 presente invención existen en formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros. Los procedimientos para fabricar y separar estereoisómeros son conocidos en la técnica. La presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La presente invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.
- Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero distintos números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, utilizando un reactivo marcado con isótopos adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

25 *Procedimientos biológicos*

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

Se determinó la susceptibilidad de los virus a los compuestos mediante incubación en presencia de diluciones seriadas del compuesto. Se calculó la concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) usando la forma exponencial de la ecuación de la mediana de efecto, donde (Fa) = 1/[1+ (DE₅₀/conc. fárm.)^m] (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. en Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). Se evaluó la actividad antivírica de los compuestos en tres condiciones de suero, FBS al 10% o 15mg/ml de albúmina sérica humana/FBS al 10% o suero humano al 40%/FBS al 5% y se usaron los resultados de al menos 2 experimentos para calcular los valores de CE₅₀. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	CE ₅₀ μM	Ejemplo	CE ₅₀ μM
1	0,003	32	0,178
2	0,063	33	0,116
3	0,017	34	0,014
4	0,018	35	0,607
5	0,005	36	0,050
25	0,037	37	0,029
26	0,006	38	0,030
27	0,004	39	0,038
28	0,138	40	2,348
29	0,040	41	0,728
30	0,084	42	0,007
31	0,258		

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso

- 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 tratar 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 portador 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 del SIDA o de la infección por VIH.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para tratar 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 un agente distinto usado para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores del acoplamiento del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del 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 nucleósido inhibidor 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 nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona 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 un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento en el que el agente es un no nucleósido inhibidor 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 no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz, y nevirapina, 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 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 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 es enfuvirtida o T-1249, 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 del acoplamiento del VIH.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento en donde el agente es un inhibidor de CCR5.
- 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 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 donde 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.
- 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 brotación 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 de la brotación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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.

5 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 un agente distinto usado para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores del acoplamiento del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona 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.

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

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

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

30 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de CCR5 se selecciona 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 donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

35 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 de la brotación o la maduración del VIH.

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

40 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 contra el VIH significan que los componentes forman parte de una terapia combinada antirretroviral o una terapia antirretroviral altamente activa (HAART) tal como entienden los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

45 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente necesaria para proporcionar al paciente un beneficio significativo tal como entienden los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga vírica, la restauración y conservación de la función inmunológica, la calidad de vida mejorada y la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con el VIH.

50 "Paciente" significa una persona infectada por el virus VIH y que es adecuada para la terapia, tal como entienden los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "ARC", "SIDA" y los términos relacionados se usan en el sentido entendido por los expertos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

Los compuestos de la presente invención se administran en forma de composiciones farmacéuticas formadas por 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 al paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar 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 aglutinantes 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).

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. En general, estarán presentes otros agentes antirretrovíricos en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, este es de 0,25-1000 mg/unidad.

Normalmente, las composiciones líquidas están en intervalos de unidad de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de unidad de dosificación 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, estarán presentes otros agentes antirretrovíricos en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los procedimientos orales y parenterales. En general, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antirretrovíricos usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se necesita más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico se determinará por un médico usando un buen criterio médico.

La invención también abarca procedimientos donde el compuesto se administra en terapia combinada. Es decir, el compuesto puede usarse conjuntamente con, pero separado de, otros agentes útiles para tratar el SIDA y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores del acoplamiento 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 de la brotación y la maduración, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos. En estos métodos de combinación, el compuesto de fórmula I se administrará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día conjuntamente con otros agentes. Los otros agentes se administrarán generalmente en las cantidades usadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico se determinará por un médico usando un buen criterio médico. *Procedimientos sintéticos*

Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica incluyendo los de los siguientes esquemas y los de la sección de realizaciones específicas. La numeración de estructuras y la numeración de variables que se muestran en los esquemas sintéticos son distintas, y no deben confundirse con la numeración de estructuras o variables de las reivindicaciones

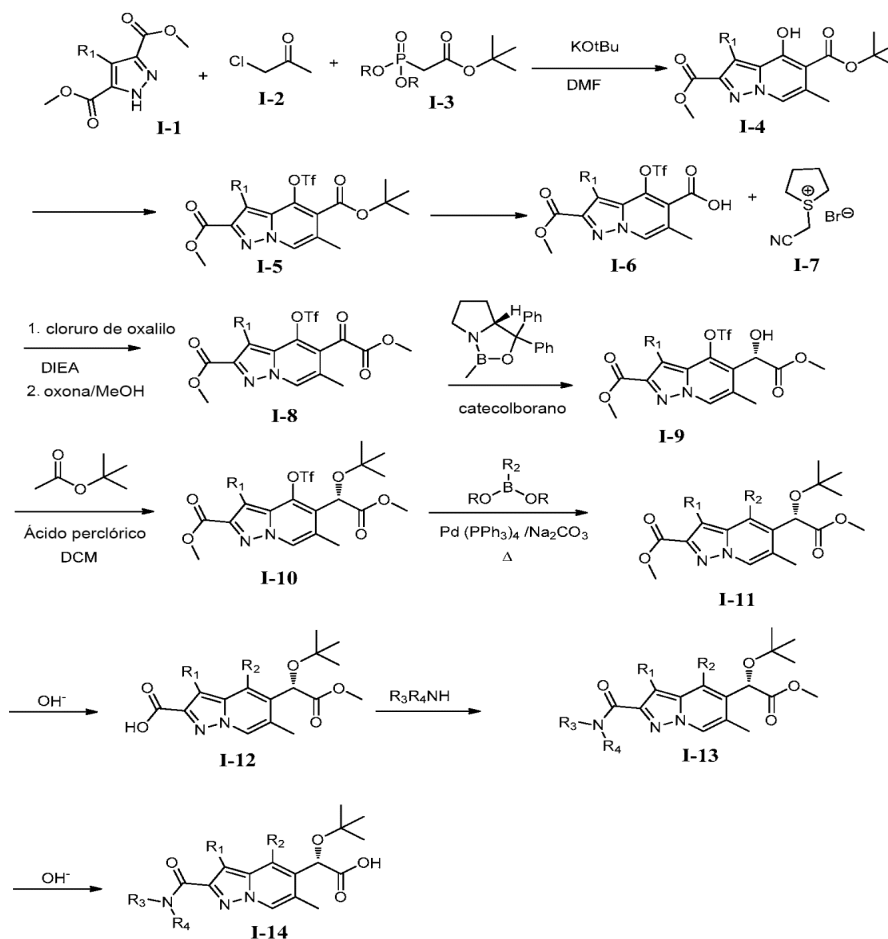
o del resto de la memoria descriptiva. Las variables de los esquemas tienen por objeto únicamente ilustrar cómo fabricar algunos de los compuestos de la presente invención. La divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deben considerarse a todos los efectos como ilustrativos y no como restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos precedentes, y, por lo tanto, se pretenden incluir todos los cambios que vienen con el significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones.

Generalmente, las abreviaturas utilizadas en los esquemas y ejemplos siguen las convenciones utilizadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen como se indica a continuación: "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 y "tr" para tiempo de retención; "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, tal como se utilizan en el presente documento, se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." 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 milimolar o milimolares,

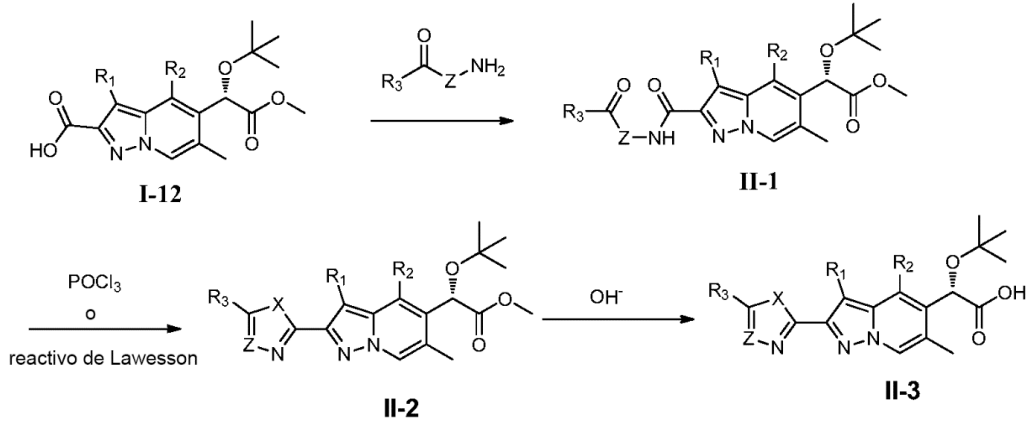
- "atm" para atmósfera, "kPa" para kilopascales, "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas por ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida con espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzios, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son denominaciones estereoquímicas conocidas para un experto en la materia.
- 10 Algunos compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un heterociclo apropiadamente sustituido **I-1** de acuerdo con el Esquema I, los compuestos **I-1**, **I-II** y **I-3** están disponibles en el mercado o se sintetizan mediante reacciones bien conocidas en la técnica. Los intermedios **I-4** pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica o como se expone en los ejemplos siguientes usando el compuesto **I-1**, el compuesto **I-2** y el compuesto **I-3**. Los intermedios **I-4** se transforman de forma conveniente en los intermedios **I-6** mediante los intermedios **I-5** utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia. Los intermedios **I-6** se convierten en los intermedios de cetoeséster **I-8** en condiciones bien conocidas, incluyendo, pero sin limitación, utilizar la sal de sulfonio **I-7**. Los intermedios **I-8** se reducen para dar los intermedios quirales **I-9** utilizando condiciones bien conocidas en presencia de ácidos de Lewis quirales catalíticos. Los intermedios **I-9** se convierten en los intermedios **I-10** en condiciones bien conocidas, incluyendo, pero sin limitación, acetato de butilo terciario y ácido perclórico. Los intermedios **I-10** se transforman de manera conveniente en los intermedios **I-11** utilizando condiciones bien conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, los intermedios de acoplamiento cruzado de Suzuki **I-10** y R₂-B(OR)₂. Los reactivos de acoplamiento de boronato o ácido borónico están disponibles en el mercado o se preparan mediante reacciones bien conocidas para los expertos en la materia (solicitud PCT WO20090662285). Los intermedios de diéster **I-11** se convierten regioselectivamente en los intermedios de ácido monocarboxílico **I-12** mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los intermedios **I-12** se convierten de forma conveniente en los intermedios **I-13** mediante condiciones bien conocidas para los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, HATU. Los intermedios **I-13** se transformaron en los compuestos finales **I-14** mediante condiciones bien conocidas en la bibliografía.

Esquema I.



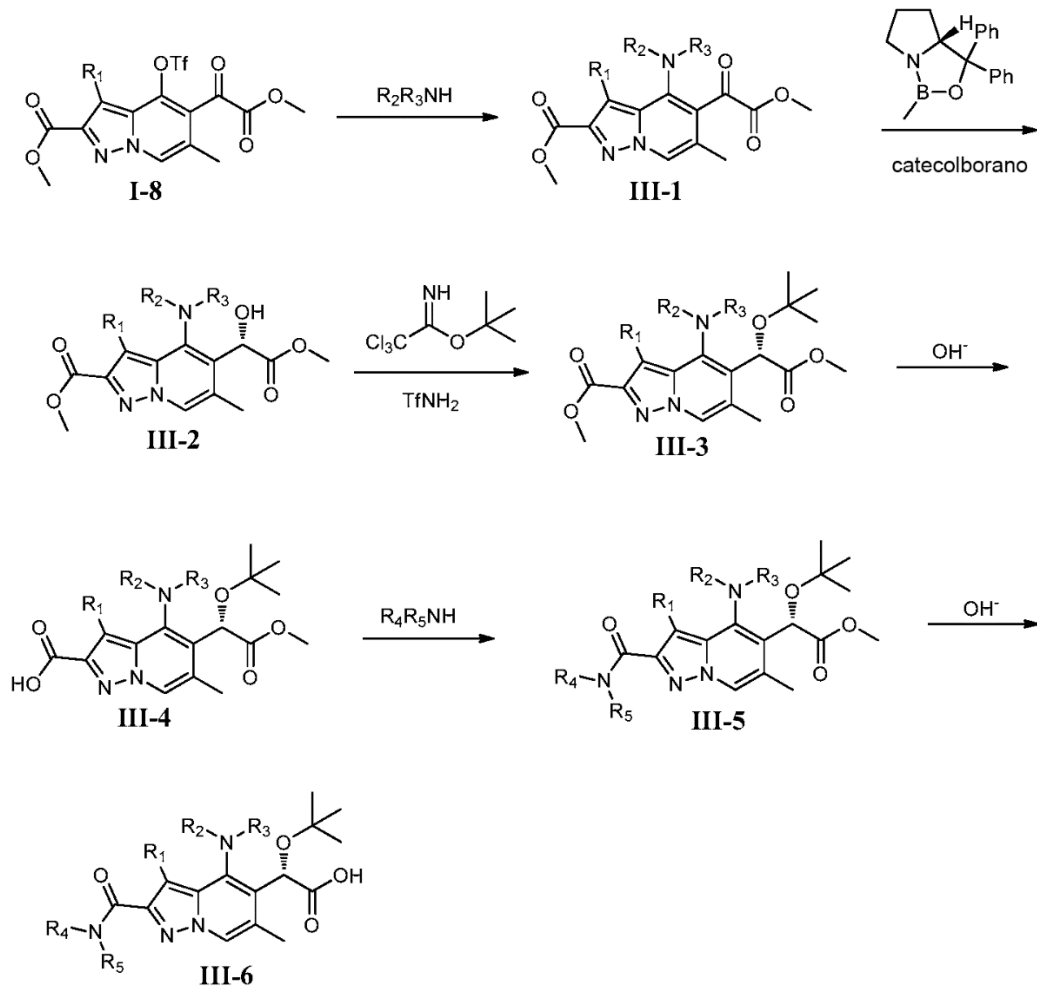
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema II.

Esquema II



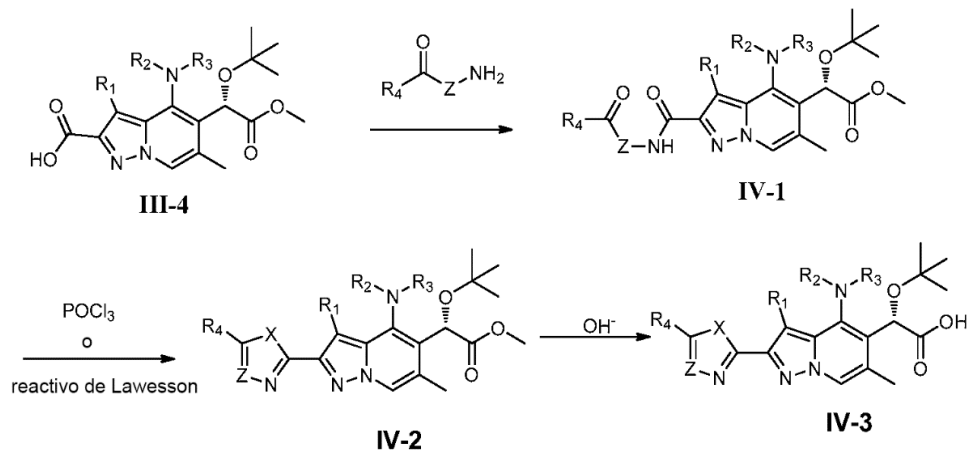
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema III.

Esquema III



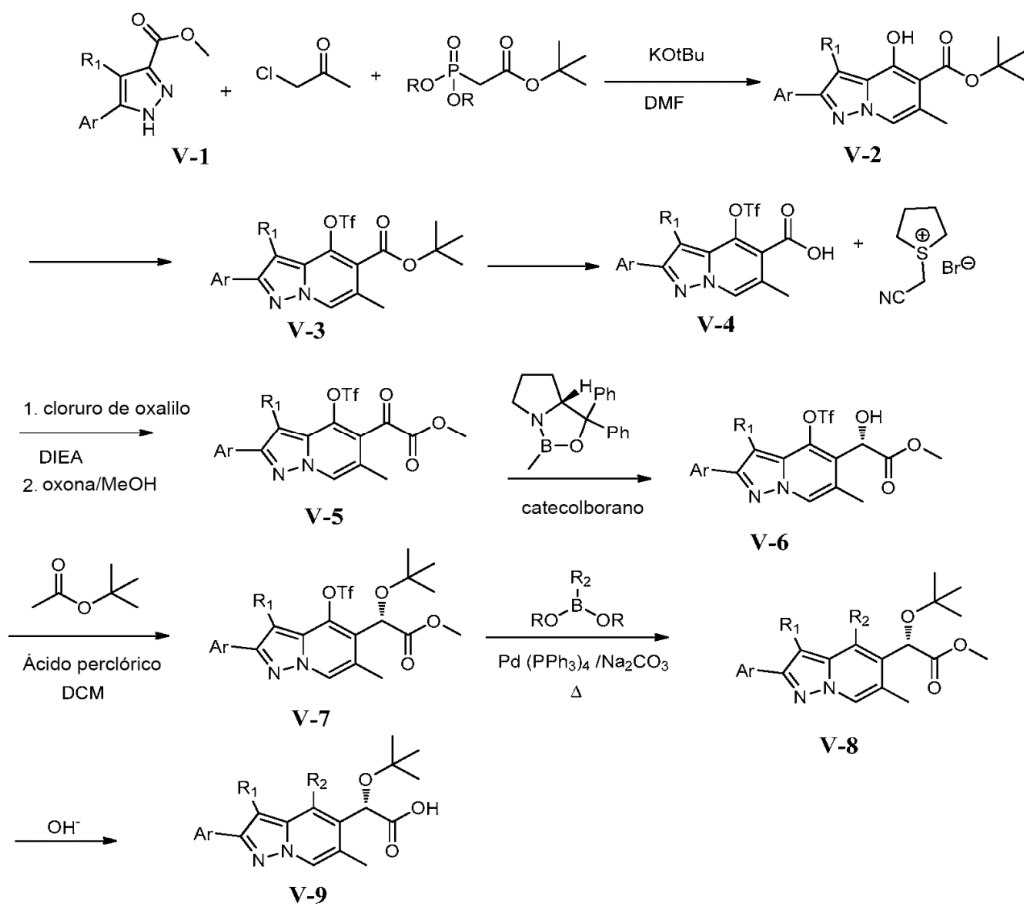
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema IV.

Esquema IV



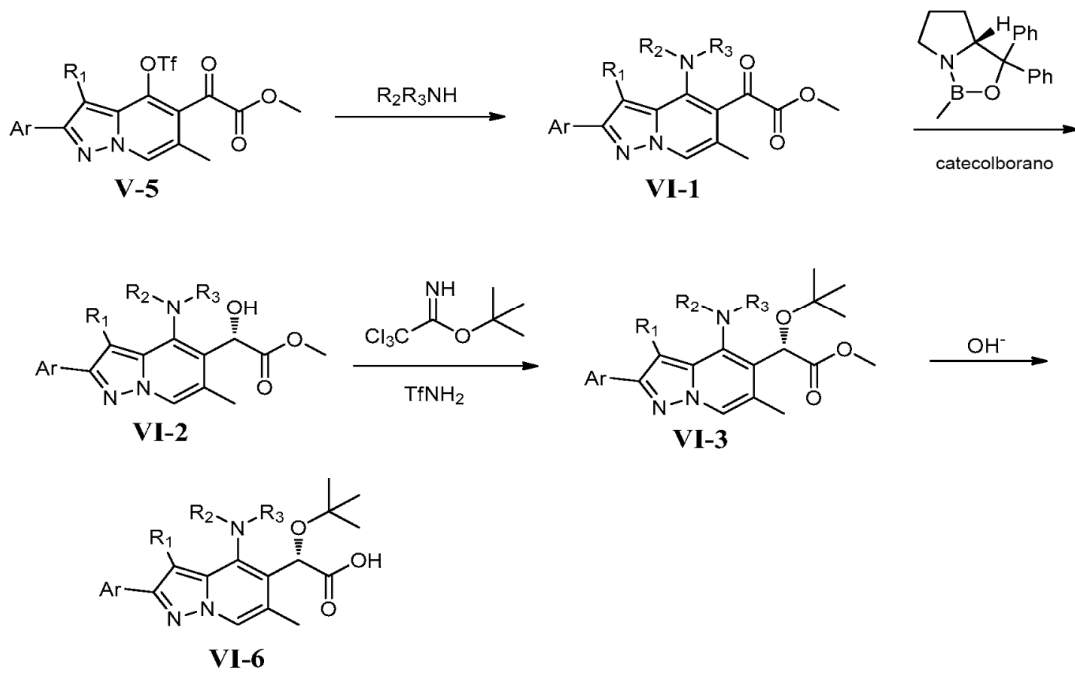
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema V.

Esquema V



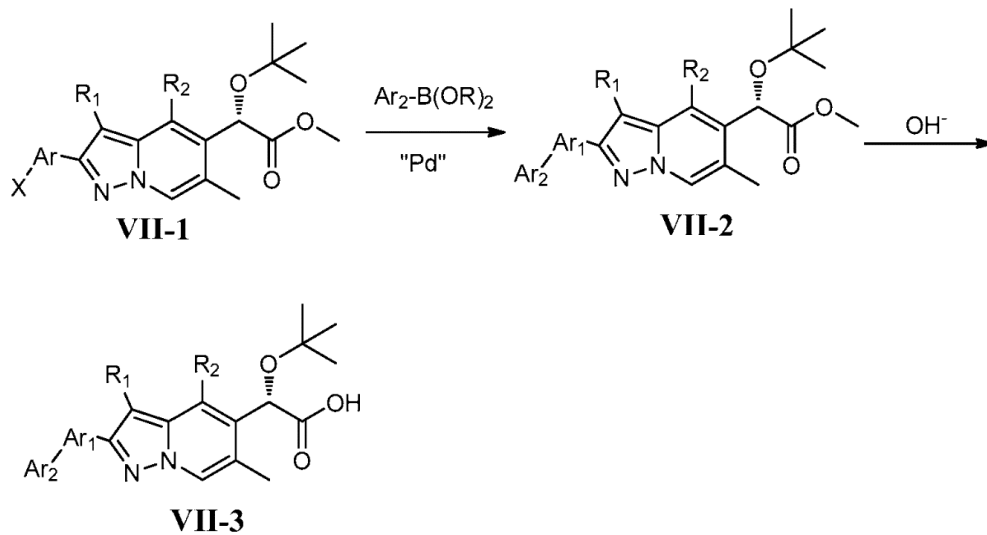
5 Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema VI.

Esquema VI



Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema VII.

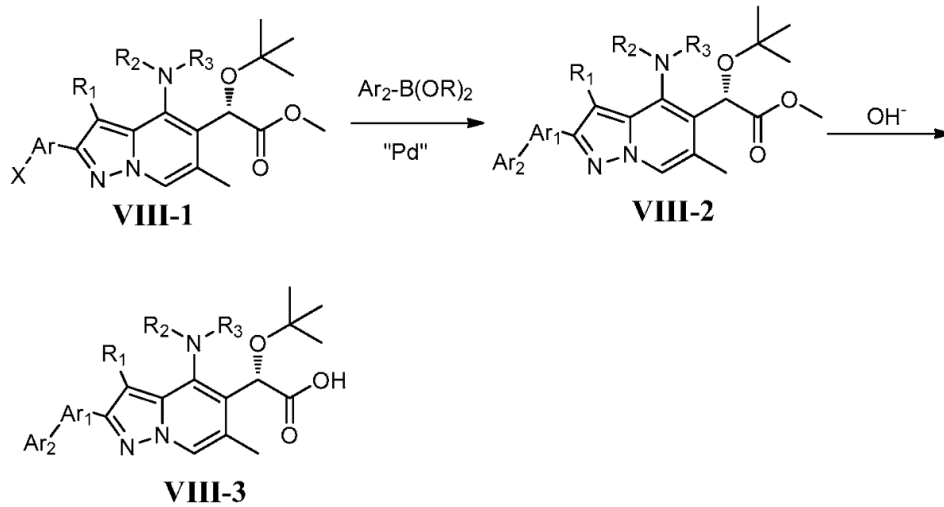
Esquema VII



5

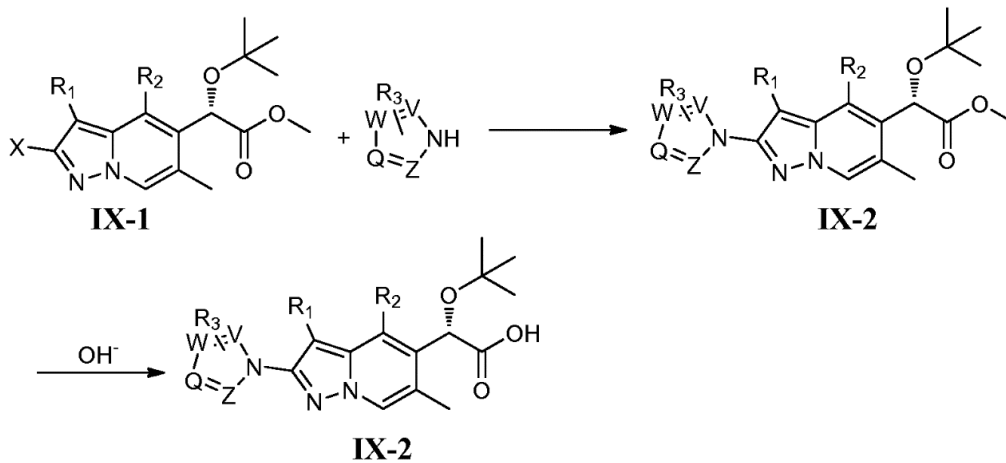
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema VIII.

Esquema VIII



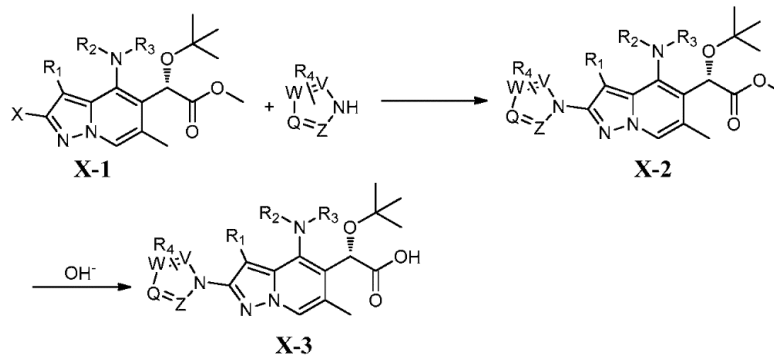
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema IX.

Esquema IX



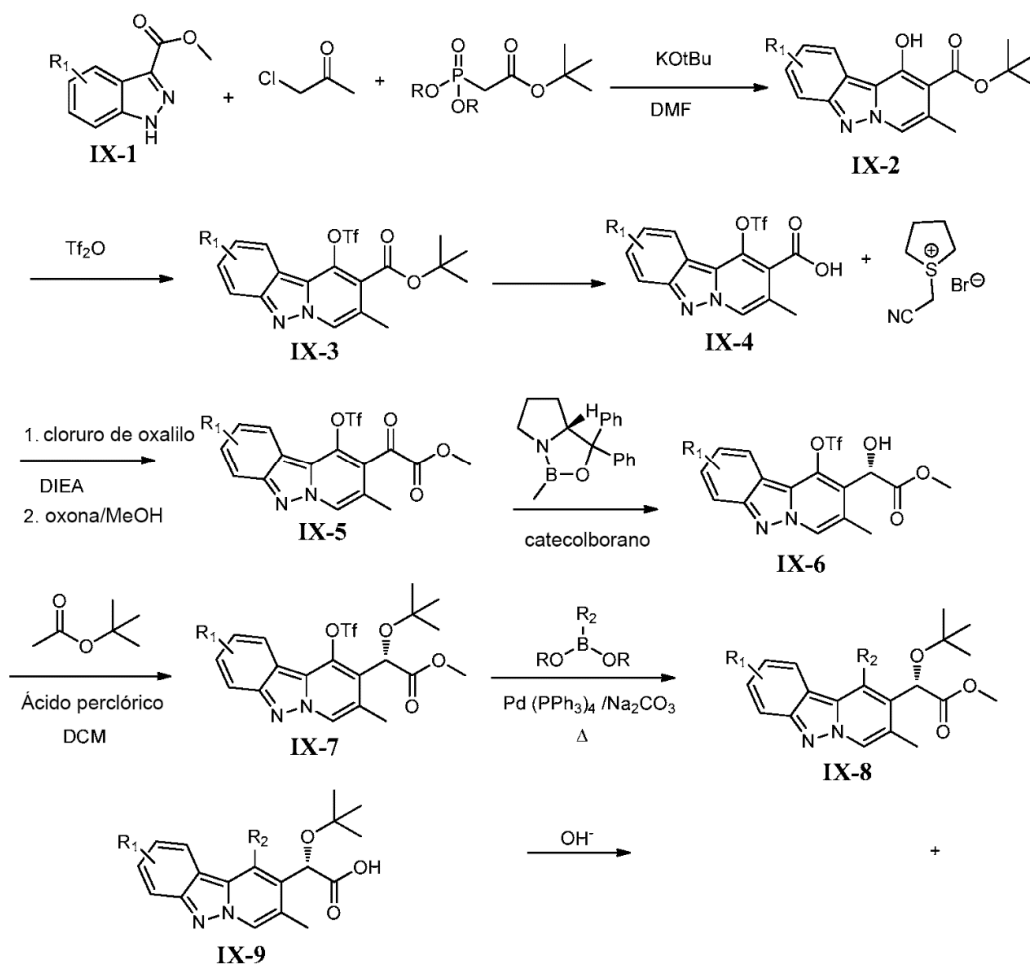
5 Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema X.

Esquema X



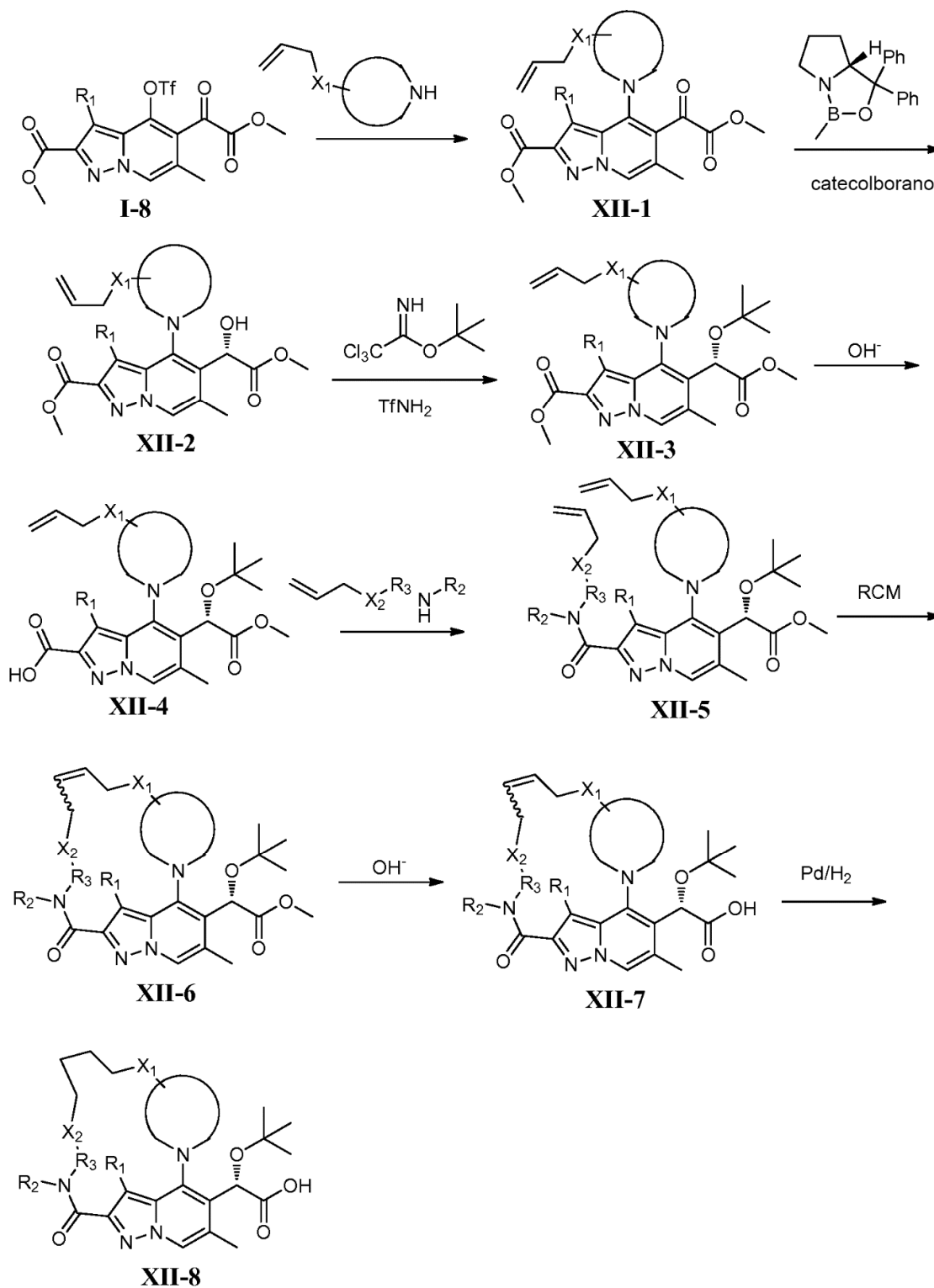
Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema XI.

Esquema XI



Algunos compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema XII.

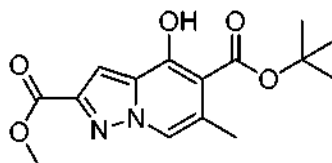
Esquema XII



Los compuestos descritos en el presente documento se purificaron mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia mediante cromatografía en columna de fase normal sobre una columna de gel de sílice utilizando sistemas de disolventes adecuados. Las purificaciones por HPLC preparativa que se mencionan en esta sección de experimentación se llevaron a cabo mediante elución en gradiente en columnas prep. C18 (5 μm) utilizando la fase móvil A: 95:5 de H_2O /acetonitrilo con NH_4OAc 10 mM y la fase móvil B: A: 95:5 de acetonitrilo/ H_2O con: NH_4OAc 10 mM o la fase A: 95:5 de H_2O /acetonitrilo con TFA al 1 % y la fase móvil B: A: 95:5 de acetonitrilo/ H_2O con: TFA al 0,1 % o la fase móvil A: 95:5 de H_2O /MeOH con NH_4OAc 20 mM y la fase móvil B: 95:5

de MeOH/H₂O con NH₄OAc 20 mM.

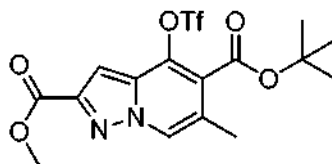
Intermedio 1



5 *4-Hidroxi-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo*: Se añadió de una vez KOtBu (6,40 g, 57,0 mmol) a una solución agitada incolora de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (10 g, 54,3 mmol) en DMF (100 ml). Nota: La reacción se volvió de color amarillo pálido y caliente al tacto. Después de 20 min, se colocó la mezcla de reacción en un baño de agua fría (20 °C) y se añadió gota a gota cloropropan-2-ona (4,76 ml, 59,7 mmol) durante 10 min. Después de 1 h, se añadió de una vez 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (13,04 ml, 62,4 mmol) seguido de KOtBu (12,80 g, 114 mmol) durante 5 min mientras se mantenía la temperatura del baño entre 15-20 °C.

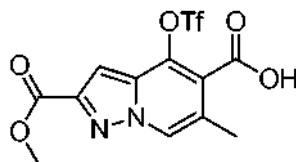
10 La mezcla de reacción de color pardo oscuro resultante se agitó durante 2,5 h a ta y después se diluyó con éter (300 ml), se lavó con HCl 1 M (75 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una suspensión de color amarillo que se filtró y se secó para proporcionar 4-hidroxi-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo (6,645 g, 21,69 mmol, 39,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando 1 l cada 5, 10, 15 y 20 % de EtOAc/hex para proporcionar más cantidad de 4-hidroxi-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo (1,75 g, 5,71 mmol, 10,52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (s, 9H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 170,3, 162,3, 157,4, 143,3, 133,5, 122,7, 119,3, 104,5, 102,2, 84,5, 61,0, 51,9, 28,0, 27,8, 20,6. CLEM (M+H) = 307,2.

20 Intermedio 2



25 *6-Metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo*: Se añadió Et₃N (0,995 ml, 7,14 mmol) a -78 °C a una solución agitada de color amarillo de 4-hidroxi-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo (1,75 g, 5,71 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). A la mezcla de reacción resultante se le añadió Tf₂O 1 M/CH₂Cl₂ (6,28 ml, 6,28 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la reacción se interrumpió con NH₄Cl 1 M (50 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Después, el material en bruto se trituró con acetato de etilo/hexano, los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar 6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo (2 g, 4,56 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,66 (s, 9H). CLEM (M+H) = 439,3.

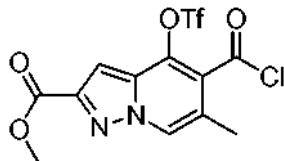
Intermedio 3



35 *Ácido 2-(metoxycarbonil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-carboxílico*: Se añadió TFA (8,79 ml, 114 mmol) a ta a una solución agitada de 6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de 5-terc-butil 2-metilo (2 g, 4,56 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar 5-(clorocarbonil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo en bruto en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 - 8,42 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,55 (d, J = 1,3 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 383,2.

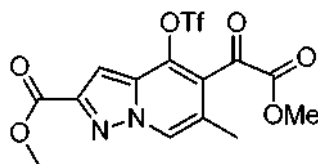
40

Intermedio 4



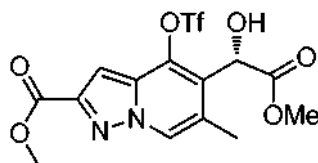
5-(Clorocarbonil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo: Se añadió cloruro de oxalilo 2 M (2,94 ml, 5,89 mmol) a una solución de ácido 2-(metoxicarbonil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-carboxílico (1,5 g, 3,92 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml, que contiene DMF cat.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentró, se secó a alto vacío para proporcionar 5-(clorocarbonil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo y se usó en la siguiente etapa.

Intermedio 5



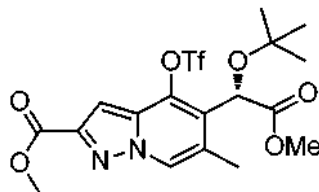
10 5-(2-Metoxi-2-oxoacetil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo: Se añadió 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-ilo, sal bromuro (1,169 g, 5,61 mmol) seguido de DIEA (1,961 ml, 11,23 mmol) a una solución agitada de 5-(clorocarbonil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,74 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 1 M (10 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio (M+H) = 492,2, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Se añadió una solución de oxone (6,90 g, 11,23 mmol) en agua (30 ml) a una solución agitada del intermedio anterior en MeOH (30 ml). La suspensión resultante se agitó a ta. Después de 6 h, la CLEM indicaba aproximadamente el 30 % del producto deseado. Después, la mezcla se puso en el refrigerador durante toda la noche y después se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por Biotage (EtOAc al 0-40 %/hexano) para proporcionar 5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,3 g, 2,451 mmol, 65,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Se determinó la presencia de impurezas por RMN (sulfona), pero se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,38 (d, J = 1,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 425,05.

Intermedio 6



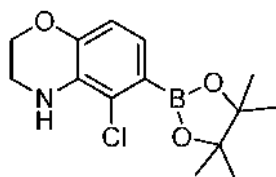
30 5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo: Se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M/tolueno (0,905 ml, 0,905 mmol) a una solución agitada de color amarillo de 5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2 carboxilato de metilo (1,2 g, 2,263 mmol) en tolueno anhidro (50 ml). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución de catecoborano/tolueno (0,776 ml, 3,17 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C, se agitó durante 2 h más y se diluyó con EtOAc (100 ml) y Na₂CO₃ sat. (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-100 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el 5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo deseado (300 mg, 0,704 mmol, 31,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 1,3 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 427,2.

Intermedio 7



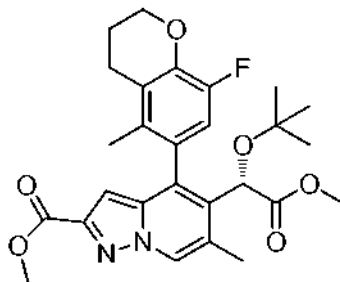
5-*(1-(terc-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo*: Se añadió ácido perclórico (0,151 ml, 1,759 mmol) a una solución agitada de 5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (250 mg, 0,586 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y acetato de t-butilo (7,00 ml) a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ sat. (50 ml), la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un líquido de color amarillo. Este se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en columna de gel de sílice utilizando (10-50 % de EtOAc/Hex como eluyente) para proporcionar el 5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo deseado (200 mg, 0,415 mmol, 70,7 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H). CLEM (M+H) = 483,3.

Intermedio 8



15 *5-Cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacina*: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describe en la referencia WO 2009/062285.

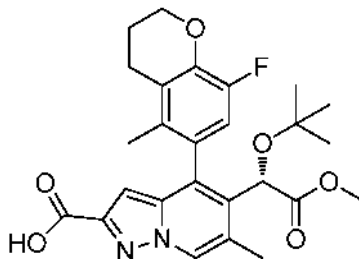
Intermedio 9



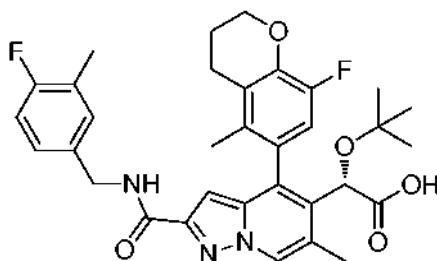
20 5-*((S)-1-(terc-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo*: Se desgasificó durante 10 min una mezcla de 5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (100 mg, 0,207 mmol), ácido (8-fluoro-5-metilcroman-6-il)borónico (87 mg, 0,415 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia WO 2009062285) y Na₂CO₃ 2 M (0,207 ml, 0,415 mmol) en DMF (1 ml). Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,95 mg, 0,021 mmol), se desgasificó durante 5 min y se calentó a 110 °C durante 2 h utilizando un microondas Biotage. Después, se enfrió, se diluyó con éter (25 ml), se lavó con agua y salmuera (10 ml de cada uno), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por Biotage (0-50 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 5-((S)-1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (42 mg, 0,084 mmol, 40,6 % de rendimiento) en forma de una mezcla inseparable de atropoisómero (aprox. 7:1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 0,85H), 8,30 (s, 0,15H), 7,83 (s, 0,15H), 7,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 0,85H), 7,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 0,15H), 6,79 (d, *J* = 11,0 Hz, 0,85H), 5,19 (s, 0,15H), 5,11 (s, 0,85H), 4,34 (dd, *J* = 5,8, 4,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 0,4H), 3,97 (s, 2,6H), 3,74 (s, 0,4H), 3,67 (s, 2,6H), 2,76 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 1,17 (s, 7,8H), 1,04 (s, 1,2H). CLEM (M+H) = 499,4.

35

Intermedio 10

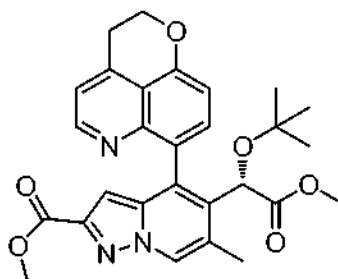


5 **Ácido** 5-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico: Se añadió NaOH 1 N (0,084 ml, 0,084 mmol) a una solución de 5-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2 carboxilato de metilo (42 mg, 0,084 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 5 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (10 ml). Después, la fase etérea se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 5-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (20 mg, 0,041 mmol, 49,0 % de rendimiento) en forma de una pasta espesa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 0,15H), 8,35 (s, 0,85H), 6,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 0,8 Hz, 0,15H), 6,55 (d, J = 0,8 Hz, 0,85H), 5,17 (s, 0,15H), 5,12 (s, 0,85H), 4,37 - 4,33 (m, 2H), 3,78 (s, 0,4H), 3,67 (s, 2,6H), 2,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,19 (dd, J = 6,2, 4,5 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,17 (s, 8H), 1,04 (s, 1H). CLEM (M+H) = 485,3.

15 **Ejemplo 1**

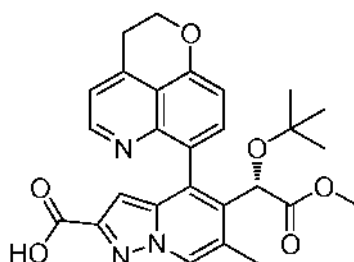
20 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético: Se añadió DIEA (0,036 ml, 0,206 mmol) a una solución de ácido 5-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (20 mg, 0,041 mmol) y (4-fluoro-3-metilbencil)metanoamina (11,49 mg, 0,083 mmol) en DMF (1 ml) seguido de HATU (31,4 mg, 0,083 mmol) y DMAP (0,504 mg, 4,13 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se trató con NaOH 1 N (0,206 ml, 0,206 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para producir ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético (12,4 mg, 0,021 mmol, 50,8 % de rendimiento) en forma de una mezcla inseparable de atropoisómero (aprox. 7:1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 0,88H), 8,44 (s, 0,12H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,84 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,26 (s, 0,12H), 6,19 (s, 0,88H), 4,92 (s, 0,12H), 4,86 (s, 0,88H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,45 (s, 2,7H), 2,39 (s, 0,3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,81 (s, 2,7H), 1,79 (s, 0,3H), 1,05 (s, 8H), 0,92 (s, 1H). CLEM (M+H) = 592,7.

Intermedio 11



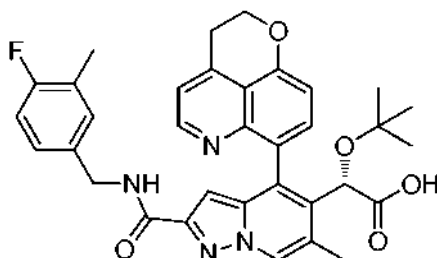
5-((S)-1-(*terc*-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo: Se desgasificó una mezcla de 5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (250 mg, 0,518 mmol), ácido (2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)borónico (223 mg, 1,036 mmol, referencia WO 2009/062285) y K₂CO₃ (143 mg, 1,036 mmol) en DMF (1 ml) durante 10 min. Después, se añadió tetraquis(trifenilofosfina)paladio (0) (59,9 mg, 0,052 mmol), se desgasificó durante 5 min y se calentó a 120 °C durante 2 h utilizando un microondas Biotage. Después, se enfrió, se diluyó con éter (25 ml), se lavó con agua y salmuera (10 ml de cada uno), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar producto en bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5-((S)-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (20 mg, 0,040 mmol, 7,66 % de rendimiento) en forma de una mezcla de atropoisómeros de aprox. 2:1. CLEM (M+H) = 504,3.

Intermedio 12



15 **Ácido 5-((S)-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico:** Se añadió NaOH 1 N (0,029 ml, 0,029 mmol) a una solución de 5-((S)-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (12 mg, 0,024 mmol) en MeOH (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. En este momento la CLEM indica que la reacción se ha completado. Después, la mezcla se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido 5-((S)-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (8 mg, 0,016 mmol, 68,6 % de rendimiento) en forma de una mezcla de atropoisómeros de aprox. 2:1. Se utilizó tal cual en la siguiente etapa. CLEM (M+H) = 490,2.

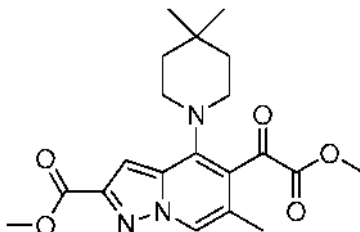
Ejemplo 2



25 **Ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-acético:** A una solución de ácido 5-((S)-1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (7 mg, 0,014 mmol) y (4-fluoro-3-metilfenil)metanoamina (3,98 mg, 0,029 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,012 ml, 0,071 mmol) seguido de HATU (10,87 mg, 0,029 mmol) y DMAP (0,175 mg, 1,430 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. Después, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el residuo se trató con NaOH 1 N (0,071 ml, 0,071 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para proporcionar dos atropoisómeros. Primer atropoisómero principal en eluir: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (s. a., 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (s. a., 2H), 4,42 - 4,25 (m, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,91 (s, 9H). CLEM (M+H) = 597,4 y segundo atropoisómero minoritario en eluir: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 3H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,91 (s, 9H). CLEM (M+H) = 597,4.

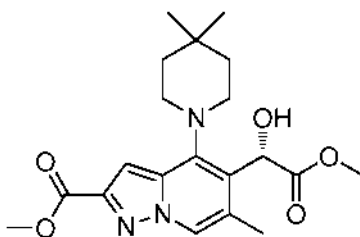
40

Intermedio 13



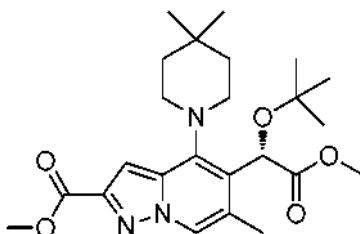
- 5 *4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo*: A una solución agitada de 5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 4,71 mmol) y DIEA (1,646 ml, 9,43 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se le añadió 4,4-dimetilpiperidina (0,800 g, 7,07 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua (4 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante biotage (0-40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,10 mmol, 65,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,15 (s. a., 4H), 2,32 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (t, *J* = 5,7 Hz, 4H), 1,07 (s, 6H). CLEM (M+H) = 388,4.

Intermedio 14



- 15 *4-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo*: A una solución agitada de 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,10 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M/tolueno (1,549 ml, 1,549 mmol). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución de catecoborano/tolueno (1,518 ml, 6,19 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó reposar en un congelador durante 5 días. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y Na₂CO₃ sat. (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-100 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo deseado (330 mg, 0,847 mmol, 27,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 3H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,46 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). CLEM (M+H) = 390,4.

Intermedio 15

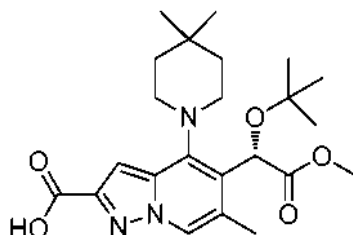


- 30 *5-(1-(terc-Butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo*: A una solución agitada de 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (320 mg, 0,822 mmol) en fluorobenceno (8 ml) se le añadió trifluorometanosulfonimida (46,2 mg, 0,164 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después, se añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (3591 mg, 16,43 mmol) en fluorobenceno (2 ml) y el matraz se selló y se calentó a 40 °C durante 16 h. En este momento, la CLEM indicó una conversión de aprox. el 60 %, por lo que se añadieron 2 g de 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo y 20 mg de trifluorometanosulfonimida y el matraz se selló de

35

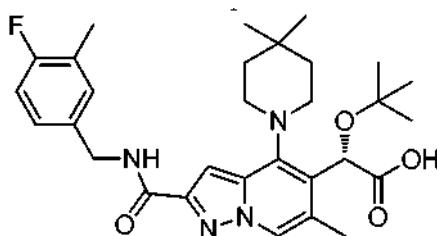
nuevo y se calentó a 40 °C durante 16 h. En este momento, la CLEM indicó que la reacción se había completado. Después, la mezcla se diluyó con hexanos (50 ml) y los sólidos se extrajeron por filtración y se lavaron con hexanos. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-40 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (300 mg, 0,673 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso contaminado con tricloroacetamida. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,32 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). CLEM (M+H) = 446,4.

10 Intermedio 16



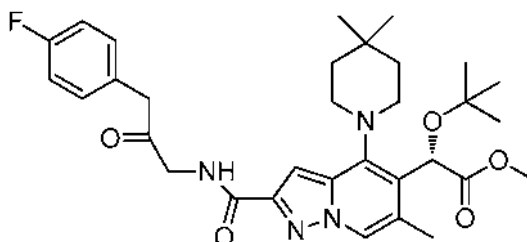
15 **Ácido (S)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico:** A una solución de 5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (300 mg, 0,673 mmol) en MeOH (6 ml) y THF (6 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,741 ml, 0,741 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (10 ml). Después, la fase de éter se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico (280 mg, 0,649 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s. a., 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,42 (s. a., 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s. a., 1H), 3,33 (s. a., 1H), 3,00 (s. a., 1H), 2,85 (s. a., 1H), 2,41 (s, 3H), 1,73 (s. a., 1H), 1,75-1,44 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,17 (s. a., 3H), 1,09 (s. a., 3H). CLEM (M+H) = 432,4.

Ejemplo 3



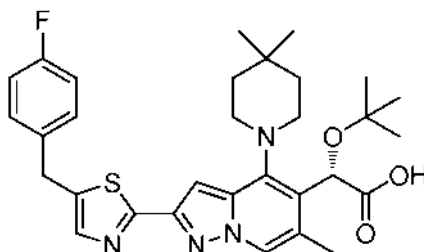
25 **Ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il)-acético:** A una solución de ácido (S)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico (30 mg, 0,070 mmol) y (4-fluoro-3-metilfenil)metanoamina (19,35 mg, 0,139 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,061 ml, 0,348 mmol) seguido de HATU (52,9 mg, 0,139 mmol) y DMAP (0,849 mg, 6,95 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se trató con NaOH 1 N (0,348 ml, 0,348 mmol) en MeOH (3 ml) a 70 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il)-acético (20 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 53,4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (s. a., 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,09 (s. a., 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). CLEM (M+H) = 539,5.

Intermedio 17



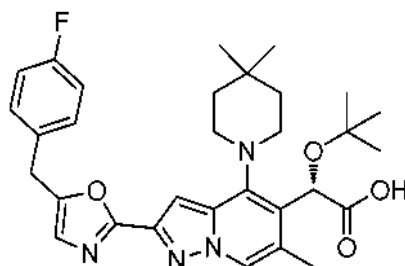
5 *2-(tert-Butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo*: A una solución de ácido (S)-5-(1-(*tert*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (270 mg, 0,626 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,060 ml, 0,688 mmol), después se añadieron unas gotas de DMF y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Después, se añadió cloruro de ácido en bruto a una solución preagitada de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propano-2-ona·HCl (191 mg, 0,939 mmol) y DIEA (0,656 ml, 3,75 mmol) en CH₂Cl₂ (5,00 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el producto puro se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en columna de gel de sílice utilizando (5-70 % de EtOAc/hexano como eluyente) para proporcionar *2-(tert-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo* (200 mg, 0,344 mmol, 55,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,69 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,42 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 3,31 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). CLEM (M+H) = 582,5.

Ejemplo 4



20 *Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético*: A una solución de *2-(tert-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo* (50 mg, 0,086 mmol) en tolueno se le añadió reactivo de Lawesson (38,3 mg, 0,095 mmol) y se agitó durante 15 min a ta y durante 1 h a 60 °C 2 h. En este momento, la CLEM indicó que la reacción se había completado y la aparición del producto deseado. Después, la mezcla se enfrió, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,258 ml, 0,258 mmol) en MeOH (3 ml) a 70 °C durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido *(S)-2-(tert-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético* (35 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 72,0 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,08 (s. a., 2H), 2,27 (s, 3H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 1,39 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). CLEM (M+H) = 565,4.

Ejemplo 5

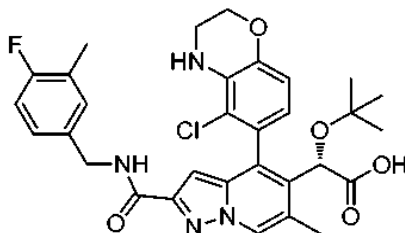


35 *Ácido (S)-2-(tert-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético*: A una solución de *2-(tert-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acetato de (S)-metilo* (50 mg, 0,086 mmol) en THF (2 ml) se le añadió reactivo de

- 5 Burgess (61,6 mg, 0,258 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. En este momento, la CLEM indicó que la reacción se había completado y la aparición del producto deseado. Después, la mezcla se enfrió, se concentró y se trató con NaOH 1 N (0,258 ml, 0,258 mmol) en MeOH (3 ml) a 70 °C durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético (30 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 63,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (s. a., 2H), 2,28 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). CLEM 4(M+H) = 549,5.

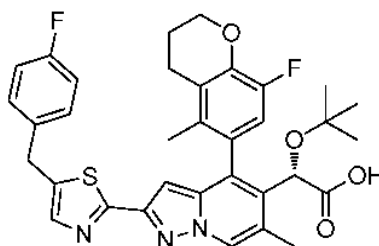
Los siguientes ejemplos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores.

10 **Ejemplo 6**



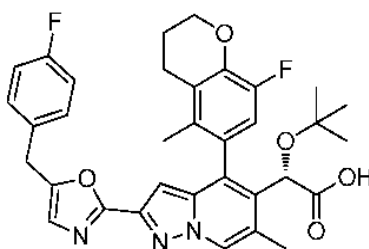
Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 7



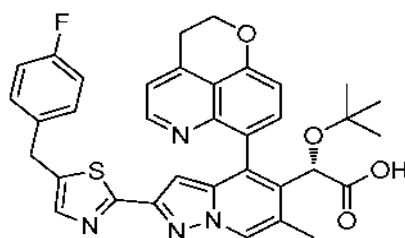
- 15 Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 8



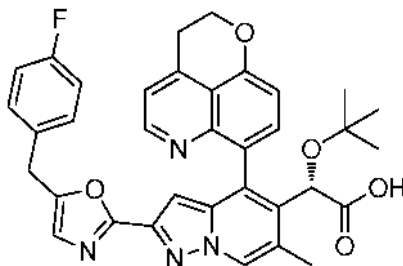
- 20 Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 9



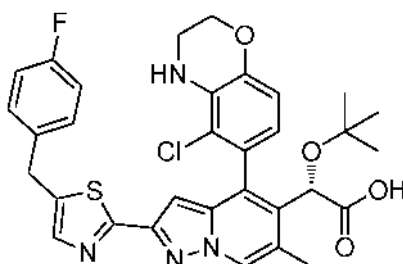
- 25 Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiridin[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 10



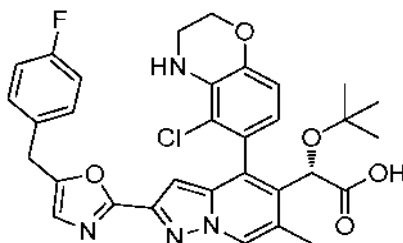
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

5 Ejemplo 11



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

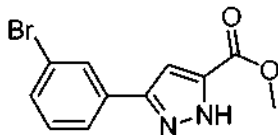
Ejemplo 12



10

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Intermedio 18

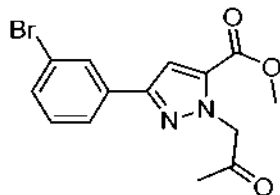


15 3-(3-Bromofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo. Se trató con hidruro sódico una solución fría (0 °C) de 1-(3-bromofenil)etanona (15,23 g, 75 mmol) y oxalato de dimetilo (8,86 g, 75 mmol) en DMF seca (25 ml), dispersión en aceite al 60 % (3,60 g, 90 mmol) en porciones durante 30 min. La reacción se diluyó con más cantidad de DMF (50 ml), se agitó durante 20 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se trató con ácido acético glacial (10,3 ml, 180 mmol) mediante adición lenta, y después se agitó durante 5 min. Después, la mezcla se trató con hidracina monohidrato (4,09 ml, 83 mmol), se agitó durante 30 min y después se diluyó con EtOAc (200 ml), agua (200 ml) y salmuera. La mezcla se filtró para retirar los sólidos y las fases de filtro se separaron. La fase orgánica se concentró y se almacenó a 4 °C durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua, se agitó vigorosamente durante 30 min, y después se decantó y los sólidos resultantes se lavaron con más cantidad de agua, recogién dose mediante filtración al vacío. Los sólidos se agitaron con acetonitrilo durante 15 min, y después se recogieron mediante filtración al vacío, lavándose con varias porciones pequeñas de acetonitrilo. El polvo de color castaño se secó con bomba de vacío durante 16 h, proporcionando el producto esperado (9,74 g, 34,6 mmol, 46,2 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). CLEM (M+H) = 281/283.

20

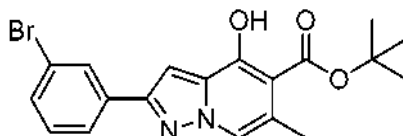
25

Intermedio 19



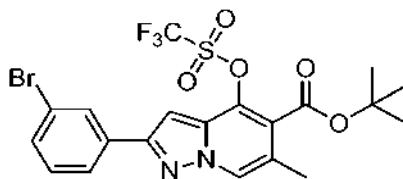
5 3-(3-Bromofenil)-1-(2-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo. Se añadió KOtBu (1,865 g, 16,62 mmol) en una porción a una suspensión en agitación de 3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,45 g, 15,83 mmol) en DMF (45 ml). Después de 20 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua fría (20 °C) y se añadió 1-cloropropano-2-ona (1,389 ml, 17,41 mmol) durante 1 min. La reacción se agitó durante 4 h, después se diluyó con Et₂O (150 ml), se lavó con HCl 1,0 N (75 ml), salmuera (50 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La suspensión resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el producto esperado (2,09 g, 6,2 mmol, 39,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). CLEM (M+H) = 339,1.

Intermedio 20



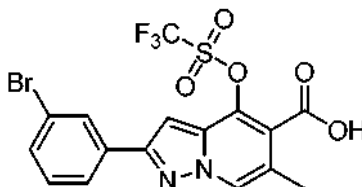
15 2-(3-Bromofenil)-4-hidroxi-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-carboxilato de terc-butilo. Una solución fría (0 °C) de 3-(3-bromofenil)-1-(2-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,09 g, 6,20 mmol) en DMF seca (12,40 ml) se trató con 2-(di-etoxifosforil)acetato de terc-butilo (1,674 ml, 7,13 mmol) seguido de KOtBu (1,461 g, 13,02 mmol) durante varios minutos. La reacción se agitó durante 5 min, y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h, después se diluyó con Et₂O (75 ml), se lavó con HCl 1,0 N (75 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (120 g SiO₂, EtOAc en hexanos al 0 % (3 VC), 0-50 % (15 VC), 60% (2 VC)), proporcionando el producto deseado (1,98 g, 4,91 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 12,88 (s, 1H), 8,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dc, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,67 (s, 9H). CLEM (M+H) = 405,2.

Intermedio 21



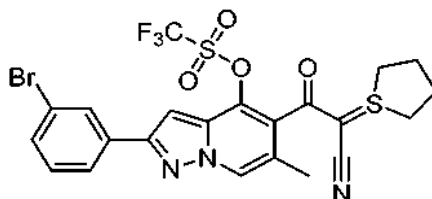
25 2-(3-Bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-carboxilato de terc-butilo. Se añadió Et₃N (2,0 ml, 14,35 mmol) a una solución agitada fría (baño de hielo seco/acetona a -78 °C) de 2-(3-bromofenil)-4-hidroxi-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 11,16 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), seguido de anhídrido triflico 1,0 M en CH₂Cl₂ (2,074 ml, 12,27 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó durante 30 min, después se interrumpió con NH₄Cl 1 M (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se trituró con acetato de etilo/hexano, y los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar el producto deseado (5,450 g, 10,18 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco de dos cultivos combinados. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,32 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dc, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,43 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,65 (s, 9H). CLEM (M+H) = 537,2.

Intermedio 22



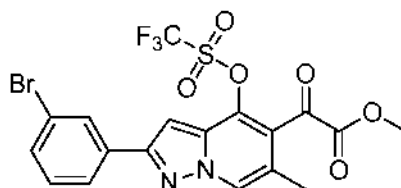
5 *Ácido 2-(3-bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-carboxílico.* Se añadió TFA (40 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-(3-bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-carboxilato de *tert*-butilo (5,45 g, 10,18 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml). La reacción se agitó durante 5,5 h, después se concentró y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo/hexano, después se recogió por filtración al vacío y se aclaró con hexano para proporcionar el producto deseado (4,85 g, 10,12 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido en polvo de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 14,53 (s. a., 1H), 8,93 - 8,89 (m, 1H), 8,26 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,39 (d, J = 1,1 Hz, 3H). CL/EM (M+H) = 481,1.

Intermedio 23



10 *Trifluorometanosulfonato de 2-(3-bromofenil)-5-{2-ciano-2-[(1E)-1λ⁴-tiolan-1-iliden]acetil}-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-4-ilo.* A una suspensión de ácido 2-(3-bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-carboxílico (4,85 g, 10,12 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,329 ml, 15,18 mmol) seguido de unas gotas de DMF. La suspensión resultante se agitó a temp. ambiente durante 1 h, después se concentró para dar un sólido en polvo de color amarillo, y se redisolvió en CH₂Cl₂. La solución se trató con 1-(cianometil)tetrahydro-1H-tiofen-1-ilo, sal bromuro (3,16 g, 15,18 mmol) seguido de base de Hunig (5,30 ml, 30,4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 90 min, después se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con HCl 1,0 N (50 ml), agua (50 ml), después salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar un semisólido de color ámbar, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. CLEM (M+H) = 590,1.

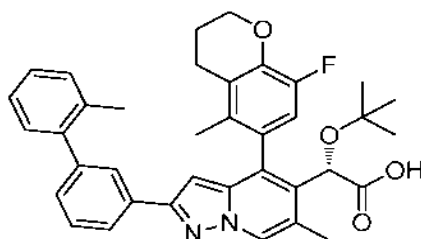
20 Intermedio 24



25 *2-(2-(3-Bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo.* A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 2-(3-bromofenil)-5-{2-ciano-2-[(1E)-λ⁴-tiolan-1-iliden]acetil}-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-4-ilo (5,95 g, 10,12 mmol) en MeOH (50 ml) y DMF (50 ml) se le añadió una solución de oxone (12,44 g, 20,24 mmol) en agua (100 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La reacción se trató con más cantidad de oxone (6,25 g, 10,17 mmol) y se agitó durante 4,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando un aceite de color naranja que solidificó después de un periodo de reposo. Este se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y MeOH (15 ml) y después se trató con TMS-diazometano, 2,0 M en hexanos (2,0 ml, 4,00 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante biotage (330 g SiO₂, 0 % (3 VC), 0-50 % (15 VC), 50% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (4,18 g, 8,02 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+H) = 523,1.

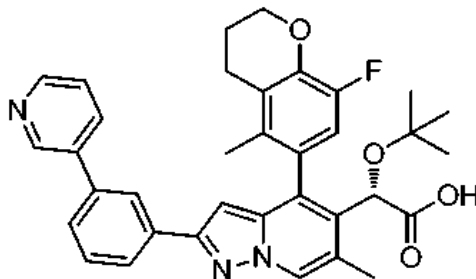
35 Los ejemplos 13-20 pueden prepararse utilizando 2-(2-(3-bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo y siguiendo los procedimientos de los ejemplos 1-12 o condiciones bien conocidas en la técnica.

Ejemplo 13



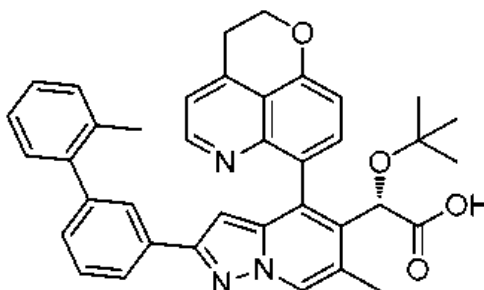
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 14



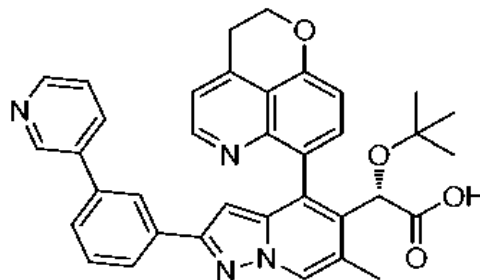
5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 15



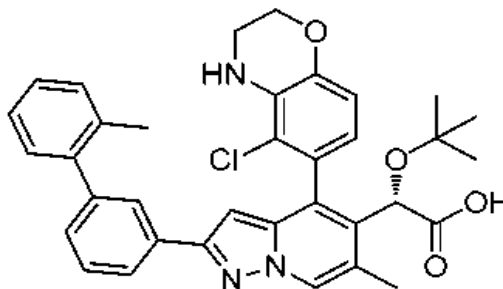
10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 16



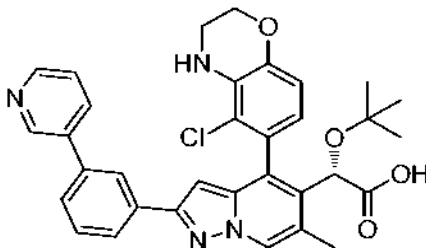
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 17



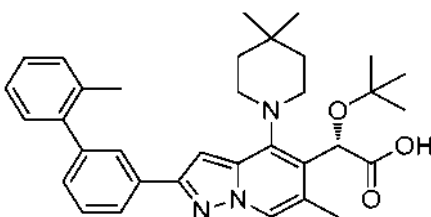
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 18



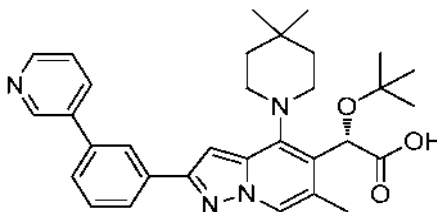
Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

5 **Ejemplo 19**



Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

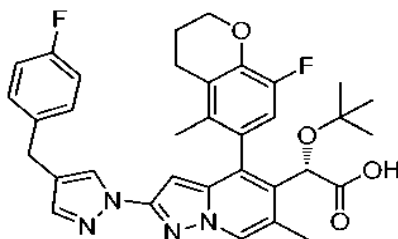
Ejemplo 20



10

Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

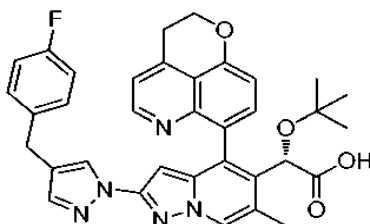
Ejemplo 21



15

Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

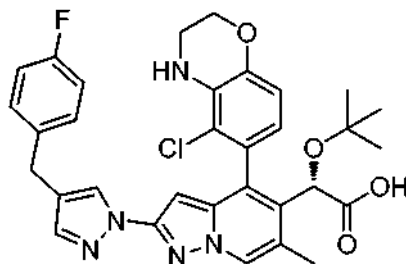
Ejemplo 22



20

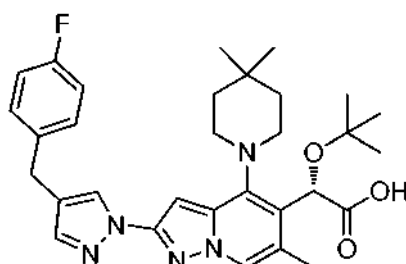
Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

Ejemplo 23



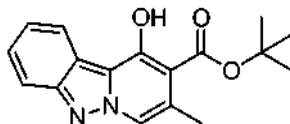
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

5 Ejemplo 24



Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético

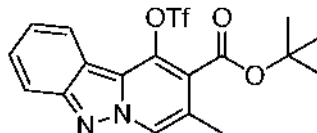
Intermedio 25



10
15
20

10-Hidroxi-8-metilpirido[1,2-b]indazol-9-carboxilato de terc-butilo: Se añadió KOtBu (6,69 g, 59,6 mmol) en polvo a ta a una solución agitada de 1H-indazol-3-carboxilato de metilo (10 g, 56,8 mmol) en DMF (100 ml). Después de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió en agua fría (15 °C) y se añadió 1-cloropropano-2-ona (4,98 ml, 62,4 mmol) durante 3 min. Nota: Durante la adición de cloroacetona, la mezcla de reacción gris se volvió de color pardo oscuro a rojo burdeos (rojo cobre) y a pardo claro. Después de 1 h, se añadió de una vez 2-(dietoxifosforilo)-acetato de terc-butilo (16,00 ml, 68,1 mmol) seguido de KOtBu (14,01 g, 125 mmol) durante 2 min. Después de 30 min, el baño de agua se retiró y se agitó durante 2 h a ta, después se diluyó con éter (150 ml), se lavó con HCl 1 M (70 ml), agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando 10 y 15 % de EtOAc/Hex para proporcionar 10-hidroxi-8-metilpirido[1,2-b]indazol-9-carboxilato de terc-butilo (0,97 g) contaminado con impurezas. CLEM (M+H) = 299,15.

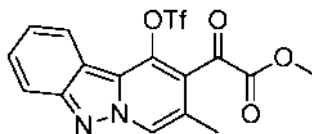
Intermedio 26



25
30

8-Metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-carboxilato de terc-butilo: Se añadió Tf₂O (0,676 ml, 4 mmol) a -78 C a una solución agitada de 10-hidroxi-8-metilpirido[1,2-b]indazol-9-carboxilato de terc-butilo (0,97 g) y Et₃N (0,836 ml, 6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), se lavó con agua (10 ml), HCl 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 10 y 15 % de EtOAc/Hex para proporcionar 8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-carboxilato de terc-butilo (0,466 g, 1,083 mmol, 1,907 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido y contaminado con impurezas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (td, J = 0,8, 8,7 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,37 (ddd, J = 0,8, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (s, 9H). CLEM (M+H) = 431,1.

Intermedio 27

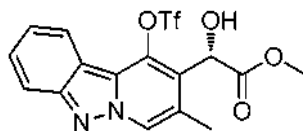


5 *2-(8-Metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)-2-oxoacetato de metilo*: Se añadió TFA (2,5 ml) a ta a una solución agitada de 8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-carboxilato de *terc*-butilo (0,46 g, 1,069 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 8 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM (M+H) = 375,05.

A una solución agitada del ácido carboxílico en bruto anterior en CH₂Cl₂ (10 ml), que contenía DMF cat.) se le añadió cloruro de oxalilo 2 M/CH₂Cl₂ (1,069 ml, 2,138 mmol) a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo de color oscuro resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

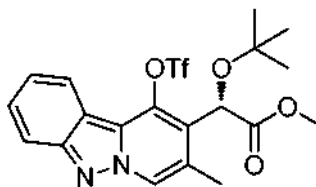
10 Se añadió de una vez DIEA (0,560 ml, 3,21 mmol) a ta a una solución agitada de color oscuro de cloruro de ácido en bruto (0,420 g, 1,069 mmol) y 1-(cianometil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io, sal bromuro (0,334 g, 1,604 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1 M (5 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1-(1-ciano-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)-2-oxoetil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io en forma de un sólido de color naranja. CLEM (M+H) = 484,2. Se añadió una solución de oxone (1,314 g, 2,138 8 mmol) en agua (10 ml) a ta a la anterior solución agitada de 1-(1-ciano-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)-2-oxoetil)tetrahidro-1H-tiofen-1-io en bruto en MeOH (10 ml). Después de 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía ultrarrápida utilizando 500 ml de cada uno de 15, 20, 25 y 30 % de EtOAc/Hex para proporcionar 2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)-2-oxoacetato de metilo (0,165 g, 0,396 mmol, 37,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H) = 417,2.

Intermedio 28



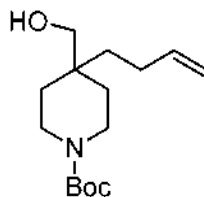
25 *2-Hidroxi-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)acetato de (S)-metilo*: Se añadió gota a gota catecolborano al 50 % en peso (0,106 ml, 0,495 mmol) a -30 °C a una solución agitada de 2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)-2-oxoacetato de metilo (0,165 g, 0,396 mmol) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M/tolueno (0,079 ml, 0,079 mmol) en tolueno (10 ml). Después, la reacción se calentó lentamente hasta -15 °C durante 1 h y se agitó durante 1,5 h, se diluyó con EtOAc (10 ml) y Na₂CO₃ sat. (5 ml), se agitó vigorosamente a ta durante 30 min. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2-hidroxi-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)acetato de (S)-metilo en bruto de color pardo que se usó sin purificación en la siguiente etapa. CLEM (M+H) = 419,2.

Intermedio 29



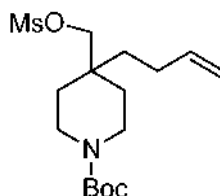
35 *2-(terc-Butoxi)-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)acetato de (S)-metilo*: Se añadió ácido perclórico al 70 % (0,102 ml, 1,189 mmol) a ta a una solución agitada de 2-hidroxi-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)acetato de (S)-metilo en bruto en CH₂Cl₂ (5 ml) y acetato de *terc*-butilo (2,68 ml, 19,82 mmol) y se selló con septa. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 X 10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-(8-metil-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirido[1,2-b]indazol-9-il)acetato de (S)-metilo (0,0162 g, 0,034 mmol, 8,62 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (M+H) = 475,3.

Intermedio 32



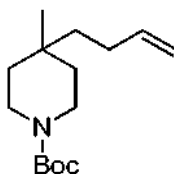
5 *4-(But-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*: A una solución de 4-metil-4-(but-3-en-1-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (21,2 g, 71,3 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se le añadió LAH 2 M/THF (35,6 ml, 71,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se agitó a temp. ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió de nuevo 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 filtraron 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 proporcionar 4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,5 g, 61,3 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (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 33



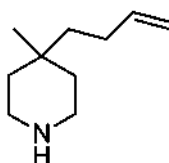
15 *4-(But-3-en-1-il)-4-((metilsulfonil)oxi)metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*: Se añadió gota a gota Ms-Cl (5,59 ml, 71,7 mmol) a 0 °C a una solución agitada de 4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,1 g, 59,8 mmol) TEA (16,66 ml, 120 mmol) y DMAP (0,365 g, 2,99 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 h. Después, 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 por Biotage (0-40 % de Hex/EtOAc) para proporcionar 4-(but-3-en-1-il)-4-((metilsulfonil)oxi)metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18 g, 51,8 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (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 34



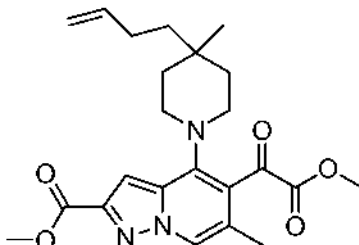
25 *4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*: A una solución de 4-(but-3-en-1-il)-4-((metilsulfonil)oxi)metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (17 g, 48,9 mmol) en THF (250 ml) se le añadió una solución de Superhidruro 1 M (98 ml, 98 mmol) en THF y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temp. 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 por Biotage (0-20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 13,81 mmol, rendimiento del 28,2 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,88-5,80 (m, 1H), 5,03 (dc, *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). CLEM (M+H) = 254,2. También se recuperaron 8 g de material de partida.

Intermedio 35



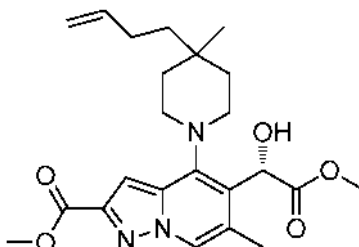
4-(*But-3-en-1-il*)-4-metilpiperidina·HCl: Se agitó a temp. ambiente una mezcla de 4-(*but-3-en-1-il*)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 13,81 mmol) y HCl 4 M/dioxano (17,27 ml, 69,1 mmol) durante 3 h. Después, la mezcla se concentró y se secó al vacío para proporcionar 4-(*but-3-en-1-il*)-4-metilpiperidina·HCl (2,6 g, 13,70 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,83 (ddt, *J* = 17,0, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,05 (dc, *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). CLEM (M+H) = 154,1.

Intermedio 36



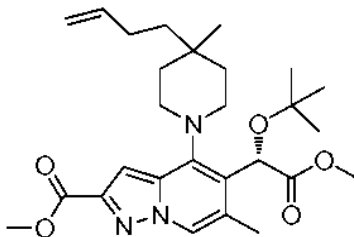
4-(4-(*But-3-en-1-il*)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo: Se añadió 4-(*but-3-en-1-il*)-4-metilpiperidina, HCl (0,805 g, 4,24 mmol) a una solución agitada de 5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 2,83 mmol) y DIEA (1,482 ml, 8,48 mmol) en NMP (5 ml). Después de 2 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado y también producto principal como fenol y producto deseado como secundario. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), se lavó con agua (4 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó por Biotage (0-30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar 4-(4-(*but-3-en-1-il*)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (180 mg, 0,421 mmol, 14,89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 5,00 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 4H), 1,06 (s, 3H). CLEM (M+H) = 428,4.

Intermedio 37



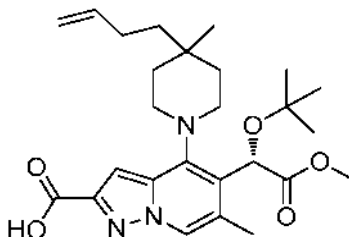
4-(4-(*But-3-en-1-il*)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (*S*)-metilo: Se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M/tolueno (0,168 ml, 0,168 mmol) a una solución agitada de color amarillo de 4-(4-(*but-3-en-1-il*)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (180 mg, 0,421 mmol) en tolueno anhidro (5 ml). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución de catecoborano al 50 %/tolueno (0,144 ml, 0,589 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C y se agitó durante 3 h más. En este instante, la CLEM indica una conversión de aprox. el 40 %. Después, se añadió 0,1 ml más de catecoborano al 50 % y la mezcla se dejó reposar en el congelador durante 16 h. En este instante, la CLEM indica una conversión de aprox. el 60 %. Se añadió 0,1 ml más de catecoborano al 50 % y la mezcla se dejó reposar de nuevo en el congelador durante 2 días. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y Na₂CO₃ sat.(25 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-100 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el 4-(4-(*but-3-en-1-il*)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (*S*)-metilo deseado (70 mg, 0,163 mmol, 38,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,21 (s, 0,75H), 7,18 (s, 0,25H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,01 - 5,83 (m, 1H), 5,53 - 5,47 (m, 1H), 5,19 - 5,02 (m, 1H), 4,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,61 - 3,39 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 3H), 1,16 (s, 2H), 1,05 (s, 1H). CLEM (M+H) = 430,4.

Intermedio 38



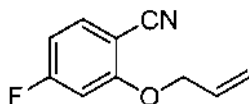
5 *4-(4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo*: A una solución agitada de 4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (65 mg, 0,151 mmol) en fluorobenceno (2 ml) se le añadió trifluorosulfonamida (2,256 mg, 0,015 mmol) en CH₂Cl₂ (0,2 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después, se añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (331 mg, 1,513 mmol) en fluorobenceno (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 4 h. En este instante, la CLEM indica aprox. el 60 % de conversión por lo que se añadieron otros 5 equiv. de 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo y la mezcla se calentó durante 16 horas. Después, se enfrió a temp. ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-40 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (45 mg, 0,093 mmol, 61,2 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,29 (s, 0,7H), 7,24 (s, 0,3H), 6,43 (s, 0,7H), 6,40 (s, 0,3H), 6,01 - 5,83 (m, 1H), 5,17 - 4,93 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,39 - 2,34 (m, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,57 - 1,38 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,16 (s, 2H), 1,04 (s, 1H). CLEM (M+H) = 486,4.

Intermedio 39



20 *Ácido (S)-4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico*: A una solución de 4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (45 mg, 0,093 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,102 ml, 0,102 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 5 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (10 ml). Después, la fase etérea se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (40 mg, 0,085 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de una pasta espesa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s., 1H), 7,36 (s, 0,7H), 7,32 (s, 0,3H), 6,42 (s, 0,7H), 6,39 (s, 0,3H), 6,03 - 5,85 (m, 1H), 5,18 - 4,94 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,35 (s. a., 1H), 3,01 (s. a., 1H), 2,85 (s. a., 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,17 (s, 2H), 1,05 (s, 1H). CLEM (M+H) = 472,4.

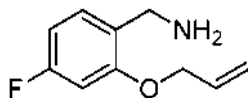
Intermedio 40



35 *2-(Aliloxi)-4-fluorobenzonitrilo*: A una suspensión en agitación de NaH (60 %, 7,6 g, 190 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió gota a gota alcohol alílico (12,95 ml, 190 mmol). Después de 30 min, se añadió de una vez 2,4-difluorobenzonitrilo (27,82 g, 190 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó entonces con éter (300 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar una suspensión de color blanco, que se purificó con cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice utilizando 9:1 de Hex/EtOAc seguido de 7:3 de Hex/EtOAc para proporcionar 2-(aliloxi)-4-fluorobenzonitrilo (22 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 6,02 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,0 Hz, 1H), 5,47 (dc, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (dc, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H),

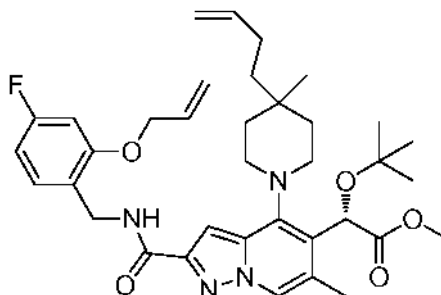
4,64 (dt, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H). CLEM (M+H) = 178,14.

Intermedio 41



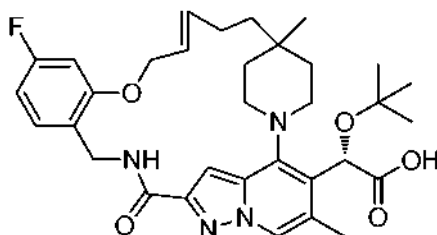
5 *Clorhidrato de (2-(aliloxi)-4-fluorofenil)metanoamina*: A una solución enfriada en hielo de LiAlH_4 1 M en THF (79 ml, 79 mmol) se le añadió gota a gota durante 1 hora una solución de 2-(aliloxi)-4-fluorobenzonitrilo (14 g, 79 mmol) en THF (80 ml). El matraz de adición se aclaró con THF (15 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Después, La reacción se agitó durante 3 h mientras se dejaba que se calentara hasta 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con agua (3 ml), NaOH ac. al 15 % (3 ml) y agua (8 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente y los sólidos resultantes se retiraron por filtración. La torta de filtro se lavó con éter y el filtrado combinado se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar producto en forma de un aceite de color amarillo claro, que se purificó en gel de sílice (5-10 % de MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 2-(aliloxi)-4-fluorofenil)metanoamina (2 g, 14 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 2H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 5,46 - 5,39 (m, 1H), 5,31 - 5,28 (m, 1H), 4,53 (dt, J = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 1,94 (s. a., 2H). Esta se disolvió en 1:1 de éter anhidro/hexanos (30 ml) y se trató con HCl 2 M/ Et_2O (5,52 ml, 11 mmol). El precipitado resultante de color amarillo se filtró y se secó para proporcionar clorhidrato de (2-(aliloxi)-4-fluorofenil)metanoamina (2,1 g, 95 %). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,46 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,14 - 6,04 (m, 1H), 5,49 - 5,41 (m, 1H), 5,30 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 2H), 3,95 (d, J = 4,6 Hz, 2H).

Intermedio 42



20 *2-(2-((2-(Aliloxi)-4-fluorobencil)carbamoi)-4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo*: A una solución de ácido (S)-4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (40 mg, 0,085 mmol) y (2-(aliloxi)-4-fluorofenil)metanoamina, HCl (36,9 mg, 0,170 mmol) en DMF (2 ml) Después, se añadió se le añadió DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol) seguido de HATU (64,5 mg, 0,170 mmol) y DMAP (1,036 mg, 8,48 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-40 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-((2-(aliloxi)-4-fluorobencil)carbamoi)-4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (34 mg, 0,054 mmol, 63,1 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 0,7H), 7,23 (s, 0,3H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 6,44 (s, 0,7H), 6,42 (s, 0,3H), 6,16 - 6,02 (m, 1H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 5,52 - 5,45 (m, 1H), 5,39 - 5,34 (m, 1H), 5,14 - 4,96 (m, 2H), 4,67 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,62 (dt, J = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 4H), 3,38 - 3,20 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,79 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 3H), 1,54 - 1,36 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,13 (s, 2H), 1,03 (s, 1H). CLEM (M+H) = 635,6.

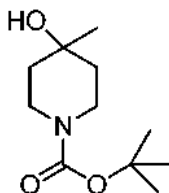
Ejemplo 26



35 *Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(21E)-16-fluoro-4,25-dimetil-10-oxo-19-oxa-1,6,11,30-tetraazapentácido[23.2.2.16,9.0^2,7.0^13,18]triaconta-2,4,7,9(30),13(18),14,16,21-octaen-3-il]acético*: A una solución de 2-(2-((2-(aliloxi)-4-fluorobencil)carbamoi)-4-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (30 mg, 0,047 mmol) en DCE (30 ml) a 70 °C se le añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (2,97 mg, 4,73 μmol). Después, de 2 h a 70 °C, la mezcla se enfrió, el disolvente se retiró

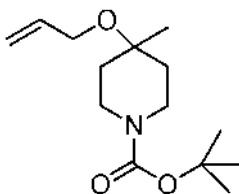
por evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante biotage (0-30 % de EtOAc/hexano). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el éster deseado, que se trató con NaOH 1 N (0,236 ml, 0,236 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido (2S)-*terc*-butoxi(16-fluoro-4,25-dimetil-10-oxo-19-oxa-1,6,11,30-tetraazapentaciclo[23.2.2.1~6.9~0~2,7~0~13,18~]triaconta-2,4,7,9(30),13,15,17,21-octaen-3-il)acético (15 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 53,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,09 - 5,93 (m, 2H), 4,81 - 4,68 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,87 (s. a., 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,18 (s, 9H), 0,98 (s, 3H). CLEM (M+H) = 593,5.

10 Intermedio 43



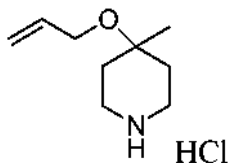
15 *4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo*: En una atmósfera de N₂, se añadió gota a gota una solución 3 N en éter de bromuro de metilmagnesio (1,67 ml, 5,02 mmol) a una solución enfriada (-25 °C) de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 20,08 mmol) en éter (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio ac. sat. Se añadieron otros 20 ml de éter y la mezcla se dividió en un embudo de decantación. 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 MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite, que se purificó mediante biotage, eluyendo con 0-50 % de EtOAc/hexano para obtener 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,30 g, 18,0 mmol, 90 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 44



25 *4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo*: Se añadió NaH (60 % en peso) (1,60 g, 39,9 mmol) a una mezcla de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,30 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a ta durante 2 h. En este instante, se añadió lentamente bromuro de alilo (8,64 ml, 100 mmol) durante el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio ac. sat. 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 se purificó mediante biotage, eluyendo con 0-25 % de EtOAc/hexano para aislar 3,1 g (61 %) de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (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 (s. a., 2H), 3,19 (s. a., 2H), 1,78 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 11H), 1,21 (s, 3H).

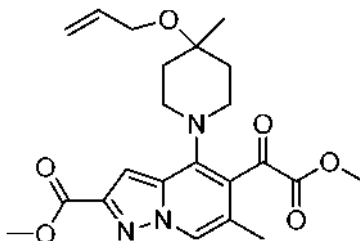
Intermedio 45



35 *Sal hidrogenocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina*: Se agitó a ta durante 3 h una mezcla de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,10 g, 12,1 mmol) y HCl 4 N/dioxano (15 ml, 60,0 mmol). Después, se concentró al vacío para obtener 2,2 g de hidrogenocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (95 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (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). Se obtiene amina libre agitando una solución en DCM de sal HCl de amina con Na₂CO₃ acuoso.

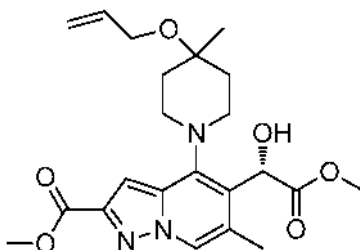
40

Intermedio 46



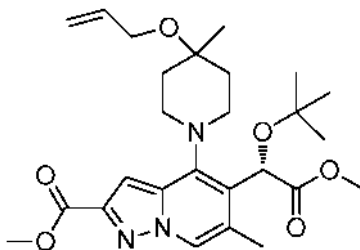
5 4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo: A una solución agitada de 5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)pirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 4,71 mmol) y DIEA (1,646 ml, 9,43 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C se le añadió 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (1,098 g, 7,07 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente. Después de 1 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua (4 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante biotage (0-40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar 4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,49 mmol, 74,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 - 8,24 (m, 1H), 7,34 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,03 (ddt, J = 17,2, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 5,25 (dc, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 2,87 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,90 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,28 (s, 3H). CLEM (M+H) = 430,3.

15 Intermedio 47



20 4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo: Se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M/tolueno (3,26 ml, 3,26 mmol) a una solución agitada de color amarillo de 4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(2-metoxi-2-oxoacetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de metilo (1,4 g, 3,26 mmol) en tolueno anhidro (50 ml). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución al 50 % de catecoborano/tolueno (1,597 ml, 6,52 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, reposar la mezcla de reacción se dejó en reposo en un congelador (aprox. -10 °C) durante 5 días. En este instante, la CLEM indica que la reacción se ha completado. Después, la mezcla se calentó a temp. ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml) y Na₂CO₃ sat. (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-100 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el 4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo deseado (700 mg, 1,622 mmol, 49,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 - 8,26 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,12 (ddt, J = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,53 - 5,46 (m, 2H), 5,35 - 5,29 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (dt, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 2,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,32 (s, 3H). CLEM (M+H) = 432,3.

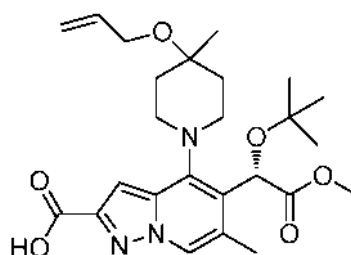
Intermedio 48



35 4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo: Se añadió trifluorometanosulfonimida (45,6 mg, 0,162 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a una solución agitada de

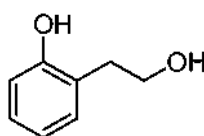
4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (700 mg, 1,622 mmol) en fluorobenceno (10 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después, se añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (3545 mg, 16,22 mmol) en fluorobenceno (2 ml) y la mezcla se calentó durante 4 h. En este instante, la CLEM indica aprox. el 50 % de conversión por lo que se añadieron 2 g de 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo en fluorobenceno (3 ml) y el matraz se selló, se calentó a 40 °C durante otras 16 h. En este instante, la CLEM indica que la reacción se ha completado. Después, la mezcla se diluyó con hexanos (50 ml) y los sólidos se filtraron y se lavaron con hexano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-40 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (720 mg, 1,477 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17 - 6,05 (m, 1H), 5,49 (dd, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,38 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 488,3.

15 Intermedio 49



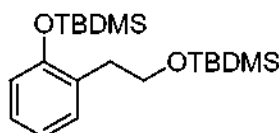
Ácido (S)-4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico: A una solución de 4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxilato de (S)-metilo (720 mg, 1,477 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH 1 N (1,624 ml, 1,624 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (10 ml). Después, la fase etérea se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(*terc*-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico (680 mg, 1,436 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de una pasta espesa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,16 - 6,05 (m, 1H), 5,48 (dd, *J* = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,92 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 3H), 2,00 (t, *J* = 14,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). CLEM (M+H) = 475,5.

Intermedio 50



2-(2-Hidroxi)etilfenol: A una solución fría (0 °C) de ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (10 g, 65,7 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (10,08 ml, 72,3 mmol) seguido de clorofornato de etilo (6,31 ml, 65,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después los sólidos se filtraron y el filtrado se añadió a una solución enfriada (0 °C) de NaBH₄ (3,73 g, 99 mmol) en THF acuoso al 50 %. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temp. ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se digirió en agua (200 ml) y éter (500 ml). La fase 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 proporcionar 2-(2-hidroxi)etilfenol (7 g, 50,7 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

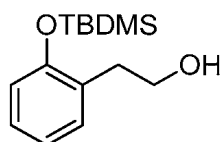
Intermedio 51



Terc-butyl-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)fenoxi)dimetilsilano: A una solución de 2-(2-hidroxi)etilfenol (6 g, 43,4

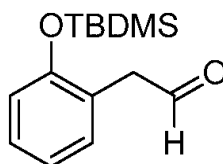
- mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C se le añadió imidazol (8,87 g, 130 mmol) seguido de TBDMS-Cl (19,64 g, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 72 h. Después, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 200 ml). Después, la fase se lavó de éter con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-10% de EtOAc/hexano; columna de 300 g) para proporcionar *tert*-butil(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenoxi)dimetilsilano (10,4 g, 28,4 mmol, rendimiento del 65,3 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 52



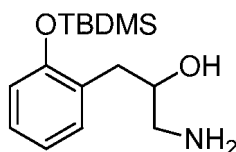
- 10 2-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)fenil)etanol: Se añadió PPTS (0,608 g, 2,419 mmol) a una solución de *tert*-butil(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenoxi)dimetilsilano (8,87 g, 24,19 mmol) en etanol (100 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. Después, los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5-30 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)etanol (4,4 g, 17,43 mmol, rendimiento del 72,1 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 (c, *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 53



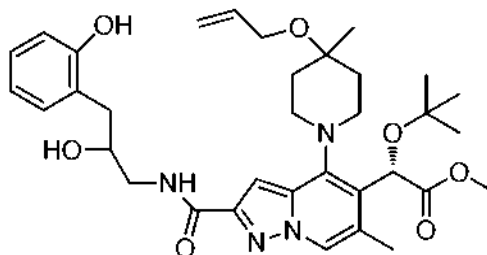
- 20 2-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)fenil)acetaldehído: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (10,84 g, 25,6 mmol) a una solución de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)etanol (4,3 g, 17,03 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y después la mezcla se calentó a temp. ambiente y se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ sat. (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5-30 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetaldehído (3,4 g, 13,58 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 54



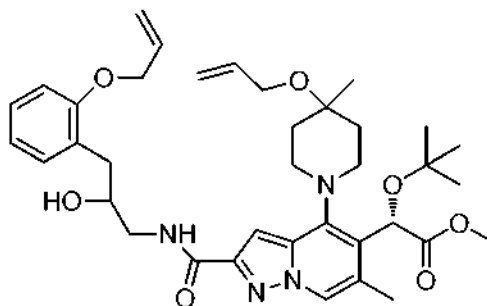
- 30 1-Amino-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-2-ol: Se añadió gota a gota TMS-CN (2,002 ml, 14,94 mmol) a una mezcla de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetaldehído (3,4 g, 13,58 mmol) y ZnI₂ (0,217 g, 0,679 mmol) en un matraz seco de fondo redondo y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Después, se disolvió éter de cianhidrina en éter (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de LAH 2 M/THF (7,47 ml, 14,94 mmol) en éter (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió gota a gota agua (1 ml), seguido de NaOH al 15 % (1 ml) y después agua (2 ml). Después, se agitó la mezcla durante 15 min (se formó un precipitado granular de color amarillo). La filtración, el secado (Na₂SO₄) y la concentración produjeron 1-amino-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-2-ol (2,2 g, 7,82 mmol, 57,6 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

Intermedio 55



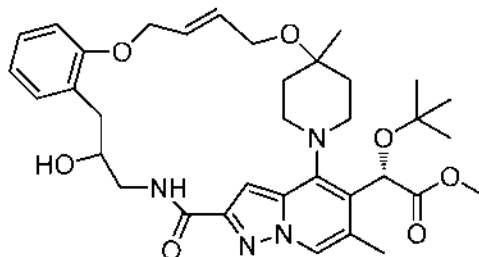
2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-metilo: A una solución de ácido (S)-4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-(1-(terc-butoxi)-2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilpirazol [1,5-a]piridin-2-carboxílico (330 mg, 0,697 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,383 ml, 0,767 mmol). Después, se añadió 1 gota de DMF y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Después, se añadió el cloruro ácido en bruto a una solución preagitada de 1-amino-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-2-ol·HCl (332 mg, 1,045 mmol) y DIEA (0,609 ml, 3,48 mmol) en CH₂Cl₂ (7,00 ml) a 0°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después, el residuo se trató con TBAF 1 M (0,697 ml, 0,697 mmol) en THF (7,00 ml) a temp. ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en columna de gel de sílice usando (5-100 % de EtOAc/Hex como eluyente) para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-metilo (220 mg, 0,353 mmol, rendimiento del 50,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,86 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,47 - 6,37 (m, 1H), 6,14 - 5,92 (m, 1H), 5,45 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 2H), 3,86 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 - 3,45 (m, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 3H), 2,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). CLEM (M+H) = 623,5.

20 Intermedio 56



2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-hidroxi)propil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-metilo: Se añadió K₂CO₃ (44,4 mg, 0,321 mmol) a una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-metilo (200 mg, 0,321 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 10 min. Después, la mezcla se enfrió a temp. ambiente y se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,033 ml, 0,385 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-hidroxi)propil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-metilo (180 mg, 0,272 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de una pasta espesa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 6,17 - 5,95 (m, 2H), 5,45 (dd, J = 17,3, 1,3 Hz, 2H), 5,37 - 5,26 (m, 2H), 4,67 - 4,57 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 2H), 3,87 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,77 (td, J = 10,1, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 663,6.

Intermedio 57

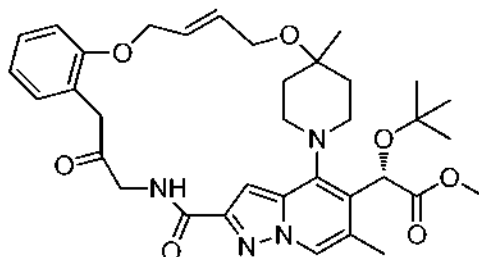


5 (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[13-hidroxi-4,27-dimetil-10-oxo-21,26-dioxa-1,6,11,32-tetraazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,7,9(32), 15(20), 16,18,23-octaen-3-il]acetato de metilo: Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (13,61 mg, 0,022 mmol) a una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-((3-(2-(aliloxi)fenil)-2-hidroxiopropil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5- a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (2S)-metilo (180 mg, 0,272 mmol) en DCE (150 ml) a 70 °C y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. En este instante, la CLEM indica el consumo del material de partida y producto deseado como principal. Después, la mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó por Biotage (0-80 % de EtOAc/hexano, columna de 24 g) para proporcionar (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[13-hidroxi-4,27-dimetil-10-oxo-21,26-dioxa-1,6,11,32-tetraazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-octaen-3-il]acetato de metilo (100 mg, 0,158 mmol, 58,0 % de rendimiento) en forma de una pasta espesa. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,82 - 6,69 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 6,35 - 6,24 (m, 1H), 6,21 - 6,10 (m, 1H), 4,61 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,08 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,94 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,68 (m, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 3H), 3,13 - 2,81 (m, 3H), 2,78 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (dd, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 3H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). CLEM (M+H) = 635,6.

10

15

Intermedio 58

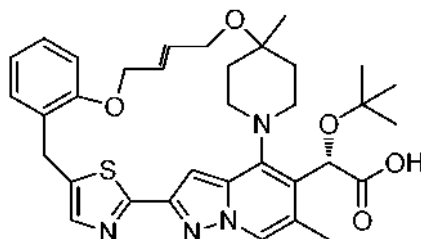


20 (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[4,27-dimetil-10,13-dioxo-21,26-dioxa-1,6,11,32-tetraazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-octaen-3-il]acetato de metilo: Se añadieron tamices de 4 A en polvo (300 mg) y NMO (27,7 mg, 0,236 mmol) a una solución de reactivo 1 (100 mg, 0,158 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de agitar la mezcla durante 10 min, se añadió TPAP (5,54 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 h. En este instante, la CLEM indica aprox. el 50 % de conversión, por lo que se añadieron otros 100 mg de NMO y tamices de 4 A (300 mg) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el filtrado se concentró y se purificó por Biotage (0-30 % de EtOAc/hexano; columna de 25 g) para proporcionar (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[4,27-dimetil-10,13-dioxo-21,26-dioxa-1,6,11,32-tetraazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-octaen-3-il]acetato de metilo (20 mg, 0,032 mmol, 20,06 % de rendimiento) en forma de una pasta espesa. La RMN mostró impurezas. Se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (M+H) = 633,5.

25

30

Ejemplo 27

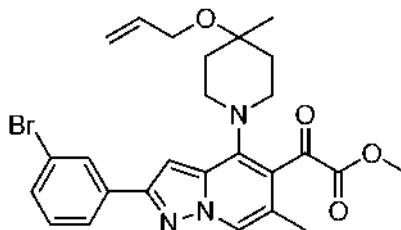


35 *Ácido* (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,6,11,33-tetraazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0²⁷.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético: Se añadió reactivo de Lawesson (15,34 mg, 0,038 mmol) a una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-10,13-dioxo-21,26-dioxa-1,6,11,32-tetraazapentaciclo[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]dotriaconta-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-

octaen-3-il]acetato de metilo (20 mg, 0,032 mmol) en tolueno (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió, se concentró y el producto en bruto se trató con NaOH 1 N (0,095 ml, 0,095 mmol) en MeOH (1 ml) a 70 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por HPLC prep. para proporcionar ácido

5 (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,6,11,33-tetraazahexaciclo[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritiaconta-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-decaen-3-il]acético (3,1 mg, 5,03 μmol, rendimiento del 15,90 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,23 - 6,18 (m, 1H), 6,18 - 6,05 (m, 1H), 4,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,66 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). CLEM (M+H) = 617,5.

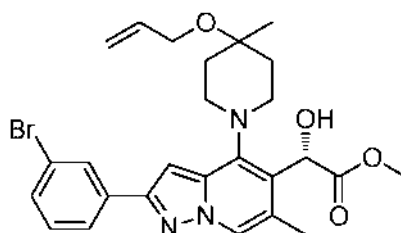
Intermedio 59



15 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo: Se trató una solución fría (0 °C) de 2-(2-(3-bromofenil)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyloxi)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo (2,224 g, 4,27 mmol) y base de Hunig (1,50 ml, 8,59 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) con una solución de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (1,020 g, 6,57 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), y la reacción se agitó durante 4,5 h, después se almacenó a 5 °C durante 16 h. Finalmente, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante biotage (80 g SiO₂, 0 % (1 VC), 0-50 % (10 VC), 50% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (1,521 g, 2,74 mmol, 64,3 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

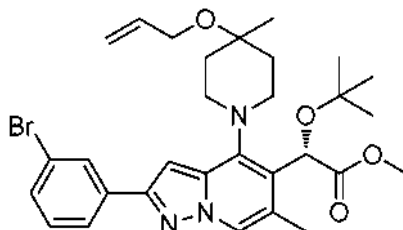
20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,09 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,07 (ddt, J = 17,2, 10,3, 5,1 Hz, 1H), 5,51 - 5,42 (m, 1H), 5,33 - 5,27 (m, 1H), 3,98 (dt, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,91 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,30 - 1,26 (m, 3H). CL/EM (M+H) = 526,2, 528,2.

Intermedio 60



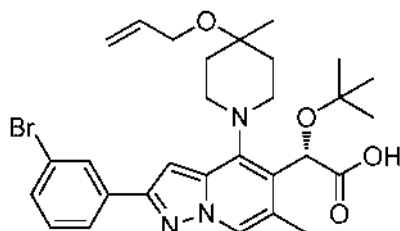
30 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo: Se enfrió (-40 °C, hielo seco/acetonitrilo) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-oxoacetato de metilo (5,20 g, 9,88 mmol) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (1,095 g, 3,95 mmol) en tolueno seco (200 ml), después se trató con catecolborano, 50 % en peso en tolueno (7,26 ml, 29,6 mmol). La reacción se interrumpió y se colocó en un congelador a -40 °C durante 60 h. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con Na₂CO₃ sat. (150 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 50 ml), salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (220 g SiO₂, 0 % (3 VC), 0-50 % (10 VC), 50% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (3,90 g, 7,38 mmol, 74,7 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,07 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 6,16 (ddt, J = 17,2, 10,3, 5,1 Hz, 1H), 5,55 (dc, J = 17,1, 1,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,41 (dc, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 2,80 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,86 (td, J = 13,1, 4,6 Hz, 1H), 1,77 (td, J = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H). CLEM (M+H) = 530,3.

Intermedio 61



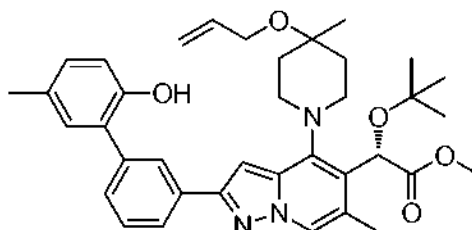
5 *2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo*: Un recipiente a presión de 75 ml se cargó con una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (3,90 g, 7,38 mmol) en fluorobenceno (30 ml) y se trató con trifluorometanosulfonimida (0,207 g, 0,738 mmol) después se calentó (baño de aceite a 40 °C). A la mezcla se le añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (16,13 g, 73,8 mmol) y la reacción se interrumpió inmediatamente y se agitó con calentamiento durante toda la noche. La reacción se filtró para retirar los sólidos, y se lavó varias veces con grandes volúmenes de hexanos. El filtrado se filtró de nuevo para retirar un segundo cultivo de
10 sólidos, y después ese filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo claro, que se purificó mediante biotage (220 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60% (10 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (2,538 g, 4,34 mmol, 58,8 % de rendimiento) en forma de un sólido vídrioso de color blanco después de secarlo dos veces en Et₂O. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dt, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,15 (ddt, *J* = 17,2, 10,3, 5,1 Hz, 1H), 5,55 (dc, *J* = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 4,03 (dt, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,77 (td, *J* = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 1,69 (td, *J* = 13,0, 4,5 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 586,4.

Ejemplo 28



20 *Ácido (S)-2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acético*: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,015 g, 0,026 mmol) en MeOH (0,5 ml) se trató con NaOH 1,0 N (0,128 ml, 0,128 mmol) y se calentó (bloque de calentamiento a 70 °C) durante 10 h. La reacción se enfrió, después se diluyó con agua (5 ml) y HCl 1,0 N (3 ml). Los sólidos resultantes se retiraron en CH₂Cl₂, y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto deseado (0,0102 g, 0,018 mmol, 63% de rendimiento) en forma de un sólido vídrioso de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dt, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 6,16 (ddt, *J* = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,55 (dc, *J* = 17,2, 1,7 Hz, 1H),
25 5,41 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,02 (dt, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,68 (t, *J* = 11, Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,81 (td, *J* = 13,4, 4,3 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (s, 10H). CLEM (M+H) = 572,4.

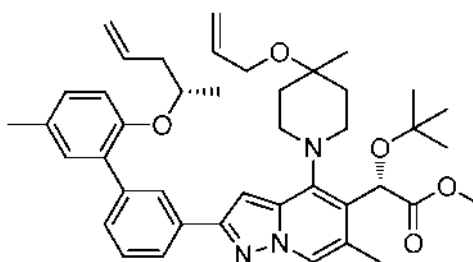
Intermedio 62



35 *2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo*: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi) acetato de ((S)-metilo (0,521 g, 0,891 mmol), ácido (2-hidroxi-5-metilfenil)borónico (0,271

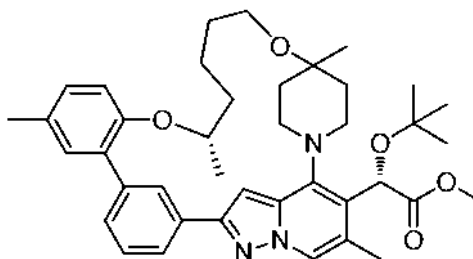
g, 1,783 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2,0 M (1,337 ml, 2,67 mmol) en DMF (8 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min, se trató con $\text{Pd}(\text{f}_3\text{P})_4$ (0,072 g, 0,062 mmol), y después se roció durante 5 min. La reacción se selló y se agitó con calentamiento (baño de aceite a 85 °C) durante 5 h. A esta reacción se le añadió la mezcla de reacción en bruto procedente de otra reacción (escala de 0,081 mg). La reacción se enfrió, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en Et_2O (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (40 g de SiO_2 , 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, se secaron una vez en Et_2O , después se secaron con bomba de vacío durante una noche, para proporcionar el producto deseado (0,511 g, 0,835 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido vidrioso de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,08 (ddt, $J = 17,0, 10,4, 5,2$ Hz, 1H), 5,46 (dd, $J = 17,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 2H), 4,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 2,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 6H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,77 (td, $J = 13,1, 4,7$ Hz, 1H), 1,68 (td, $J = 13,0, 4,4$ Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 612,5.

15 Intermedio 63



20 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,120 g, 0,196 mmol) en THF seco (2 ml) se trató secuencialmente con (R)-pent-4-en-2-ol (0,050 g, 0,581 mmol), f_3P (0,155 g, 0,591 mmol) y DEAD (0,10 ml, 0,632 mmol), y la reacción se agitó durante 20 h, todo en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en concentrado a presión reducida, después el residuo se purificó mediante biotage (4 g de SiO_2 , 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,154 g, 0,180 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color ámbar. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,06 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (ddt, $J = 17,0, 10,4, 5,2$ Hz, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 5,48 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,46 - 5,43 (m, 1H), 5,14 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,05 - 4,95 (m, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 3H), 3,59 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 6H), 2,24 (dt, $J = 14,0, 6,9$ Hz, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,76 (td, $J = 13,1, 4,7$ Hz, 1H), 1,68 (td, $J = 13,0, 4,3$ Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H). CLEM (M+H) = 681,7.

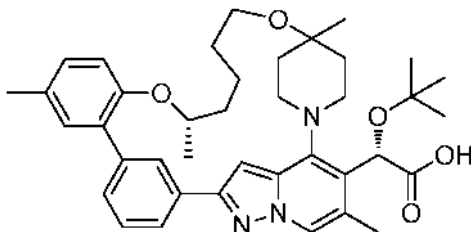
30 Intermedio 64



35 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexácido[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33), 11,13,15(20), 16,18-decaen-3-il]acetato de metilo: Una solución de acetato de (S)-metil 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi) (0,135 g, 0,198 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,038 g, 0,198 mmol) en DCE (100 ml) se calentó (baño de aceite a 70 °C), después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2ª generación (8,68 mg, 0,014 mmol), y la reacción se agitó durante 3,5 h, después se calentó a mayor temperatura (85 °C) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se trató con más Hoveyda-Grubbs cat., 2ª gen. (8,68 mg, 0,014 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se almacenó a 4 °C durante 16 h. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con Pd al 10% en peso/C (0,018 g, 0,017 mmol) y gas hidrógeno (globo), y se agitó durante 3 h. La reacción se trató con más Pd al 10% en peso/C

(0,018 g, 0,017 mmol), se recargó con H₂ (g) y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 µm) y se concentró mediante evaporación rotatoria a sequedad. El producto se purificó por HPLC prep. y las fracciones de producto se agruparon, se concentraron, y se usaron inmediatamente en la siguiente etapa. CLEM (M+H) = 654,45.

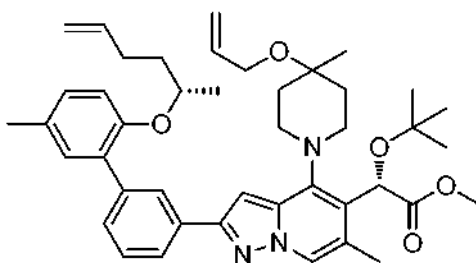
5 Ejemplo 29



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético:

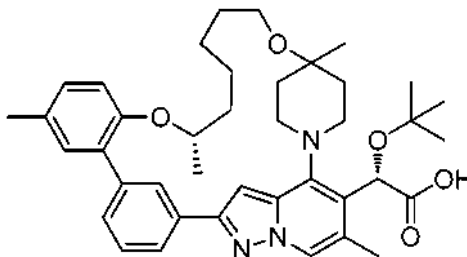
Se trató con NaOH 1,0 M (0,543 ml, 0,543 mmol) una solución de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo (0,071 g, 0,109 mmol) en MeOH (1 ml). La adición de base dio como resultado una goma insoluble por lo que se añadió THF (1 ml) y la reacción se agitó durante 3,5 h. La reacción se enfrió, después se diluyó con EtOAc (10 ml) y HCl 1 N (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, proporcionando el producto deseado (0,050 g, 0,078 mmol, rendimiento del 72,0 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 2H), 8,17 - 8,07 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,67 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 3,34 (s. a., 1H), 3,20 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 5H), 1,70 - 1,51 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 640,6.

Intermedio 65



(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[2-(3-{2-[(2S)-hex-5-en-2-iloxi]-5-metilfenil}fenil)-6-metil-4-[4-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)piperidin-1-il]pirazol[1,5-a]piridin-5-il]acetato de metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,125 g, 0,204 mmol) en THF seco (2,0 ml) se trató secuencialmente con (R)-hex-5-en-2-ol (0,063 g, 0,613 mmol), f₃P (0,161 g, 0,613 mmol) y DEAD 0,097 ml, 0,613 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida, después el residuo se recogió en Et₂O (10 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante biotage (40 g SiO₂, 0-50 % (25 VC), 50% (4 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,069 g, 0,099 mmol, 48,7 % de rendimiento) en forma de una película transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 - 6,39 (m, 1H), 6,14 - 5,94 (m, 1H), 5,73 (ddt, J = 17,0, 10,3, 6,7 Hz, 1H), 5,51 - 5,31 (m, 1H), 5,22 - 5,07 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 2H), 4,35 - 4,19 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,93 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 2,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 2H). CLEM (M+H) = 694,5.

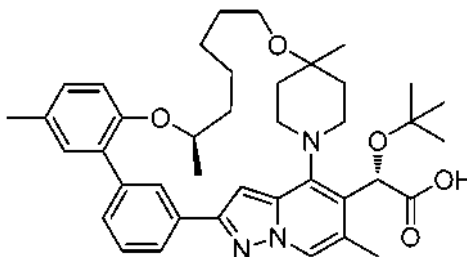
Ejemplo 30



Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,29-tetrametil-21,28-dioxa-1,6,35-triazahexaciclo[27.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]pentatriaconta-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético:

5 Se calentó (baño de aceite a 85 °C) una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3-{2-[(2S)-hex-5-en-2-iloxi]-5-metilfenil}fenil)-6-metil-4-[4-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)piperidin-1-il]pirazol[1,5-a]piridin-5-il]acetato de metilo (0,045 g, 0,065 mmol) en dicloroetano (35 ml) y después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (5 mg, 7,98 μmol), y la reacción se agitó durante 3 h, después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml), después se trató con Pd/C (6,92 mg, 6,50 mmol) y gas H₂ (globo). La reacción se agitó durante 2 h y se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 mm). El filtrado se diluyó con THF (1,0 ml), se trató con NaOH (0,065 ml, 0,065 mmol) y la reacción se calentó (baño de aceite a 75 °C) durante 3 h. La reacción se enfrió, se diluyó con HCl 1,0 N y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida, y el residuo se separó en dos isómeros mediante HPLC preparativa; (0,0176 g, 0,026 mmol, rendimiento del 40,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,99 (s. a., 1H), 2,66 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,43 (m, 10H), 1,21 - 1,11 (m, 12H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 654,8.

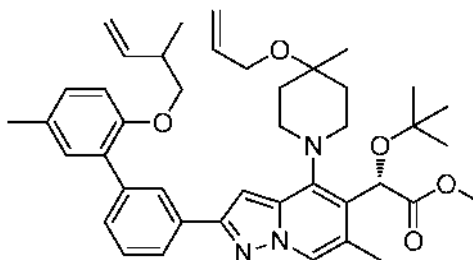
Ejemplo 31



20 Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22R)-4,17,22,29-tetrametil-21,28-dioxa-1,6,35-triazahexaciclo[27.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]pentatriaconta-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético:

A partir del ejemplo anterior, se aisló un isómero de elución temprana (0,0053 g, 7,94 μmol, 12,22 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,56 (s. a., 1H), 3,84 - 3,64 (m, 1H), 3,00 (s. a., 1H), 2,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 7H), 2,00 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,86 - 1,40 (m, 11H), 1,35 (s, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,19 - 1,12 (m, 12H). CLEM (M+H) = 654,8.

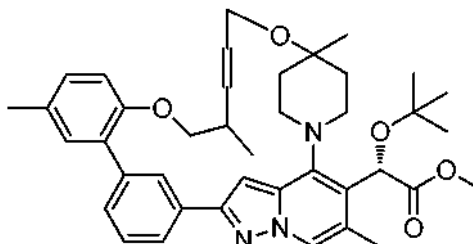
Intermedio 66



30 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(5'-metil-2'-((2-metilbut-3-en-1-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (2S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,150 g, 0,245 mmol) en THF seco (2,452 ml) se trató secuencialmente con 2-metilbut-3-en-1-ol (0,063 g, 0,736 mmol), f₃P (0,193 g, 0,736 mmol) y DEAD 0,116 ml, 0,736 mmol, y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después, la reacción se diluyó con Et₂O (10 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante biotage (40 g SiO₂, 0-50 % (25 VC), 50 % (4 VC),

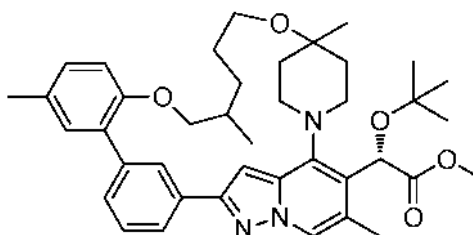
EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,148 g, 0,218 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (ddt, J = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,79 (ddd, J = 17,4, 10,4, 7,1 Hz, 1H), 5,50 - 5,42 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,4, 1,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,67 (m, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,58 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 6H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,77 (td, J = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 1,68 (td, J = 13,0, 4,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 682,6.

10 Intermedio 67



(2S)-2-(*terc*-Butoxi)-2-{4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,14.0^{2,7}.0^{15,20}]tetracont-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il}acetato de metilo: Se calentó (baño de aceite a 85 °C) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(5'-metil-2'-(2-metilbut-3-en-1-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (2S)-metilo (0,145 g, 0,213 mmol) en DCE seco (100 ml), y después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2^a generación (0,020 g, 0,032 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, después se enfrió, y se concentró. El residuo se purificó mediante biotage (12 g SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,114 g, 0,175 mmol, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 - 8,10 (m, 2H), 8,08 - 7,94 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 14,6, 2,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,94 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,22 - 6,14 (m, 1H), 5,89 - 5,74 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,67 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,07 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 1,98 (dd, J = 10,9, 2,5 Hz, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,28 - 1,24 (m, 11H), 1,05 - 0,94 (m, 3H). Nota: el espectro complejo es el resultado de la mezcla de las configuraciones (R)- y (S)-metilo en el enlazador de macrociclo y las posibles configuraciones *cis*- y *trans*-olefina. Las señales de los protones de piperidina están parcialmente ensanchadas y no se integran en su complemento completo. CLEM (M+H) = 652,45.

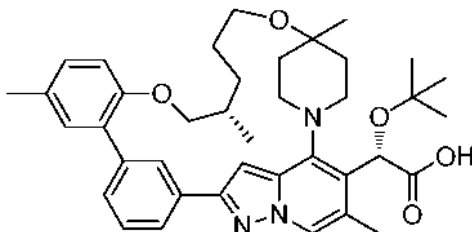
25 Intermedio 68



(2S)-2-(*terc*-Butoxi)-2-{4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,14.0^{2,7}.0^{15,20}]tetracont-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il}acetato de metilo: Una solución de (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-{4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,14.0^{2,7}.0^{15,20}]tetracont-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il}acetato de metilo (0,114 g, 0,175 mmol) en MeOH (2,5 ml) se trató con Pd al 10% en peso/C (0,019 g, 0,017 mmol), después se evacuó tres veces y se volvió a rellenar con gas hidrógeno (globo). La reacción se agitó durante 6 h, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante biotage (12 g SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,078 g, 0,119 mmol, 68,2 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color verde. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 17,7, 7,8 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 4H), 3,60 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,33 (m, 6H), 2,11 (dd, J = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,83 - 1,61 (m, 5H), 1,28 - 1,24 (m, 12H), 0,95 - 0,85 (m, 3H). Nota: el espectro indica que el producto está presente en forma de un par de diastereómeros. CLEM (M+H) = 654,45.

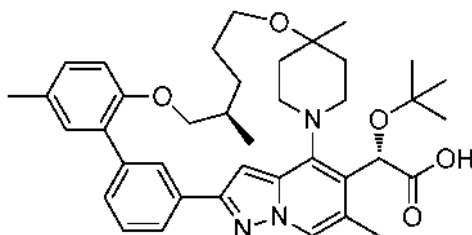
45

Ejemplo 32



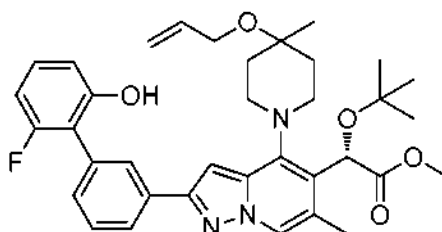
Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23S)-4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexácido]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acético:
 Una solución de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-{4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexácido[26.2.2.1^{6,9,11,0,14,0}2,7.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acetato de metilo (0,078 g, 0,119 mmol) en MeOH (1,0 ml) se trató con NaOH ac. 1,0 M (0,596 ml, 0,596 mmol) y se agitó, controlándolo mediante CLEM hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CLEM preparativa, utilizando en primer lugar una fase móvil que contenía TFA para resolver los diastereómeros, y después una purificación final de cada producto utilizando condiciones de acetato de amonio. Las fracciones de producto resuelto se secaron mediante evaporación centrífuga, para proporcionar los productos resueltos deseados. Se aisló el diastereómero de elución temprana (0,0132 g, 0,021 mmol, 17,3% de rendimiento) como un coproducto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,51 (s. a., 2H), 3,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 1,89 - 1,73 (m, 7H), 1,30 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 0,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 640,5.

Ejemplo 33



Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(23R)-4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexácido]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acético:
 Este último diastereómero de elución tardía (0,0128 g, 0,020 mmol, 16,8% de rendimiento) se aisló como un coproducto del ejemplo anterior. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 3,33 (s. a., 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 1,94 - 1,74 (m, 7H), 1,30 (s, 9H), 1,28 (s, 4H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 640,5.

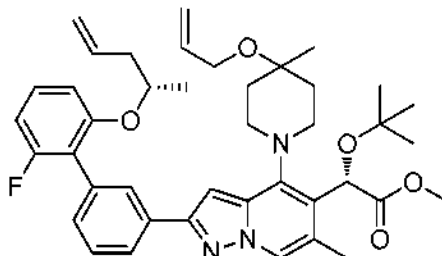
Intermedio 69



2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(tert-butoxi)acetato de ((S)-metilo (0,102 g, 0,174 mmol), ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil) borónico (0,054 g, 0,349 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (0,262 ml, 0,523 mmol) en DMF (1,745 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min, se trató con Pd(f₃P)₄ (0,014 g, 0,012 mmol), después se roció durante 5 min. La reacción se agitó con calentamiento (baño de aceite a 85 °C) durante 2 h. La reacción se diluyó con HCl 1,0 N (5 ml) y agua (5 ml) y se extrajo en Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (12 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc

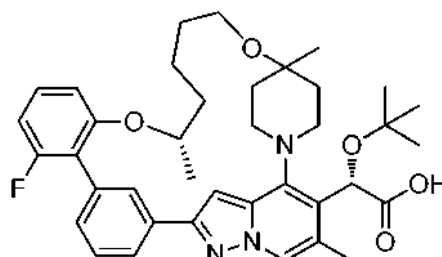
en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,082 g, 0,133 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (M+H) = 617,6.

Intermedio 70



5
10
15
(2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[2-(3-{2-fluoro-6-[(*2S*)-pent-4-en-2-iloxi]fenil}fenil)-6-metil-4-[4-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)piperidin-1-il]pirazol[1,5-a]piridin-5-il]acetato de metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,070 g, 0,114 mmol) en THF (1,2 ml) se trató secuencialmente con (R)-pent-4-en-2-ol (0,049 g, 0,568 mmol), f_3P (0,149 g, 0,568 mmol) después DEAD (0,090 ml, 0,568 mmol). La reacción se agitó en atm. de N_2 durante 3 h, después la reacción se diluyó con Et_2O (10 ml), se lavó con agua (10 ml), después se concentró y el residuo se purificó mediante biotage (24 g de SiO_2 , 0-40 % (20 VC), 40% (2 VC), $EtOAc$ en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,035 g, 0,051 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM (M+H) = 684,45.

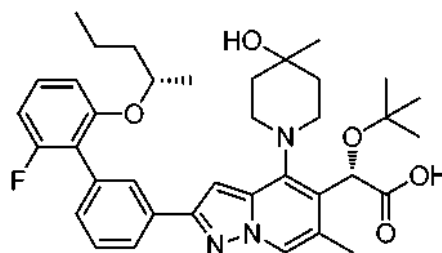
15 Ejemplo 34



Ácido *(2S)*-2-(*tert*-butoxi)-2-[(*2S*)-16-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,14.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético:

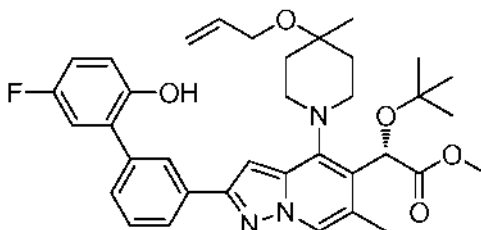
20
25
30
Se calentó (baño de aceite a 85 °C) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,055 g, 0,080 mmol) en DCE (40 ml) y después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2ª generación (3,53 mg, 5,63 μ mol). La reacción se agitó durante 2 h, después se concentró. La mezcla en bruto en MeOH (1,0 ml) se trató con Pd al 10 % en peso/C (8,51 mg, 8,00 μ mol), y el matraz sellado se evacuó tres veces y después se rellenó con gas H_2 (globo). La reacción se agitó durante 3 h, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μ m), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml) y THF (1,0 ml), se trató con NaOH 1,0 N (0,400 ml, 0,400 mmol), y la mezcla se calentó (baño de aceite a 75 °C) durante 5 h. La reacción se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μ m) y el material en bruto se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, para proporcionar el producto deseado (0,0105 g, 0,016 mmol, rendimiento del 19,57 %). RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,40 (s, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 1H), 6,22 (s. a., 1H), 4,67 (s. a., 1H), 3,80 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,98 (s. a., 1H), 2,56 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 6H), 1,59 - 1,42 (m, 2H), 1,16 (s, 15H), 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 644,7.

Ejemplo 35



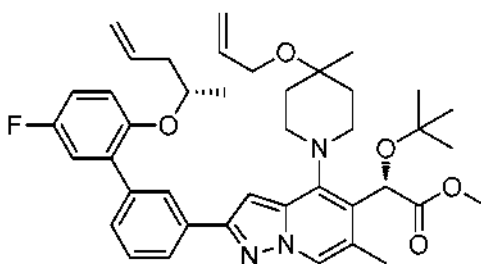
Ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3-{2-fluoro-6-[(2*S*)-pentan-2-ilo]fenil}fenil)-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il]acético: Este material se aisló como un subproducto del ejemplo anterior (0,0263 g, 0,041 mmol, rendimiento del 51,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (s. a., 1H), 8,05 - 7,88 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,26 - 6,16 (m, 1H), 4,67 - 4,33 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,43 (s. a., 1H), 3,15 (s. a., 1H), 3,00 - 2,80 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,82 - 1,25 (m, 8H), 1,21 (s, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 12H), 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 632,6.

Intermedio 71



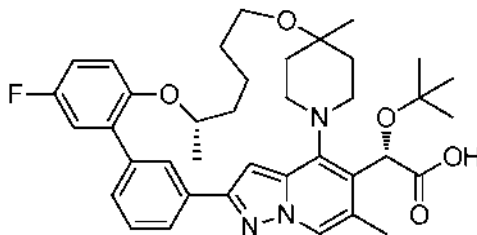
2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (*S*)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (*S*)-metilo (0,203 g, 0,347 mmol), ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil) borónico (0,115 g, 0,715 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (0,55 ml, 1,100 mmol) en DMF (3,47 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min, se trató con Pd(f₃P)₄ (0,030 g, 0,026 mmol), después se roció durante 5 min. La reacción se agitó con calentamiento (baño de aceite a 85 °C) durante 6 h, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo en Et₂O (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (12 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,165 g, 0,255 mmol, 73,5 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,09 (ddt, *J* = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,47 (dc, *J* = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,00 (dt, *J* = 3,4, 1,5 Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 617,6.

Intermedio 72



2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-((*S*)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (*S*)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-*a*]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de (*S*)-metilo (0,0665 g, 0,108 mmol) en THF seco (1,080 ml) se trató secuencialmente con (*R*)-pent-4-en-2-ol (0,028 g, 0,324 mmol), f₃P (0,085 g, 0,324 mmol) y DEAD 0,051 ml, 0,324 mmol, y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en Et₂O (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante biotage (24 g de SiO₂, 0-60 % (20 VC), 60 % (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el producto deseado (0,055 g, 0,080 mmol, 74,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 3H), 6,52 - 6,39 (m, 1H), 6,16 - 5,93 (m, 1H), 5,73 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 7,1 Hz, 1H), 5,53 - 5,31 (m, 1H), 5,21 - 5,13 (m, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,93 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 3H), 3,60 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 5H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,77 (td, *J* = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 1,69 (td, *J* = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 684,6.

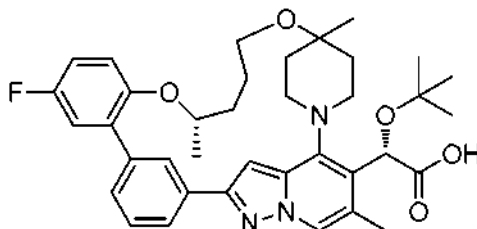
Ejemplo 36



Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético:

5 Se calentó (baño de aceite a 85 °C) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,076 g, 0,111 mmol) en DCE (55 ml) y una vez caliente, se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2^a generación (4,87 mg, 7,78 μmol). La mezcla se agitó durante 2 h, después la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trató en MeOH (2 ml) con Pd al 10 % en peso/C (0,012 g, 0,011 mmol), después se evacuó dos veces y se rellenó con H₂ (globo). La reacción se agitó durante 3 h y después los sólidos de reacción se filtraron (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm), y el filtrado se concentró para dar un aceite viscoso mediante un evaporador rotatorio. El residuo en bruto en MeOH (1,5 ml) se trató con NaOH 1,0 N (0,555 ml, 0,555 mmol), y la mezcla se calentó (baño de aceite a 85 °C) durante 2 h. Se añadió THF (1,5 ml) y la reacción se agitó durante 2 h, después se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con HCl 1,0 N (5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, proporcionando el producto deseado (0,0166 g, 0,026 mmol, rendimiento del 23,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,28 - 8,12 (m, 1H), 8,05 - 7,94 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 1H), 6,30 - 6,05 (m, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 3,79 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,13 (s. a., 1H), 2,54 (s, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,53 (s. a., 2H), 1,20 - 1,12 (m, 12H), 1,12 - 1,08 (m, 3H), 1,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H). CLEM (M+H) = 644,35.

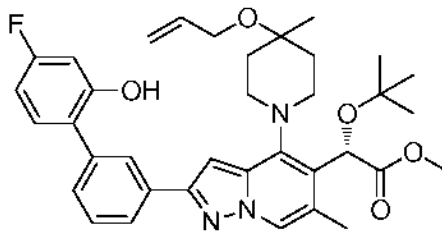
Ejemplo 37



Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,6,33-triazahexácido[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tritriaconta-2,4,7,9(33),10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético:

25 Este material se aisló como un subproducto resultante del ejemplo anterior, proporcionando el producto acortado de metileno (0,0017 g, 2,214 μmol, rendimiento del 2,0 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (s. a., 1H), 7,96 - 7,78 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,16 (s. a., 1H), 4,63 (s. a., 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,01 (s. a., 2H), 2,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,87 (d, J = 17,7 Hz, 3H), 1,72 - 1,50 (m, 4H), 1,24 - 1,11 (m, 15H). CLEM (M+H) = 630,30.

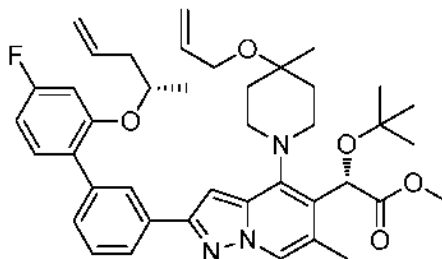
Intermedio 73



35 2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de ((S)-metilo (0,203 g, 0,347 mmol), ácido (4-fluoro-2-hidroxifenil) borónico (0,109 g, 0,685 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (0,55 ml, 1,100 mmol) en DMF (2 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min, se trató con Pd(f₃P)₄ (0,028 g, 0,024 mmol), después se roció durante 5 min. La reacción se agitó con

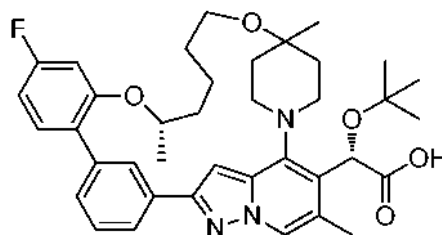
calentamiento (baño de aceite a 85 °C) durante 6 h, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo en Et₂O (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (12 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60 % (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,150 g, 0,244 mmol, 70,1 % de rendimiento) en forma de un sólido vítreo de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 6,48 - 6,36 (m, 1H), 6,08 (ddt, J = 7,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,75 - 5,67 (m, 1H), 5,51 - 5,30 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 2,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,31 (s, 2H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 617,7.

Intermedio 74



2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,0958 g, 0,156 mmol) en THF seco (1,556 ml) se trató secuencialmente con (R)-pent-4-en-2-ol (0,040 g, 0,467 mmol), f₃P (0,122 g, 0,467 mmol) y DEAD 0,074 ml, 0,467 mmol, y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en Et₂O (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (12 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron para proporcionar (0,046 g, 0,067 mmol, 43,2 % de rendimiento) en forma de un aceite de color claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 - 6,68 (m, 2H), 6,51 - 6,39 (m, 1H), 6,15 - 6,02 (m, 1H), 5,79 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 17,1, 1,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 2H), 4,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 2,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,37 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,78 (td, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 1,70 (td, J = 13,0, 4,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,27 (s, 1H). CLEM (M+H) = 684,4.

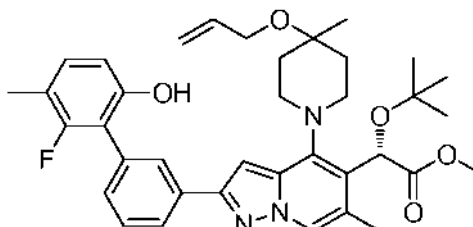
Ejemplo 38



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰.1⁴.0^{2,7}.0¹⁵.2⁰]]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Se calentó (baño de aceite a 85 °C) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,075 g, 0,110 mmol) en DCE seco (70 ml), después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2^a generación (0,069 g, 0,110 mmol), y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo en MeOH (1,5 ml) se trató con Pd al 10 % en peso/C (0,012 g, 0,110 mmol), después se evacuó tres veces y se rellenoó con gas H₂ (globo). La reacción se agitó durante 3,5 h, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm) y el filtrado se concentró. La reacción se reinició utilizando MeOH recién preparado (1,5 ml) y Pd al 10 % en peso/C (0,012 g, 0,110 mmol). La reacción se agitó durante 4,5 h, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm). El filtrado se trató con NaOH 1,0 N (0,304 ml, 0,304 mmol), y la mezcla se calentó (baño de aceite a 75 °C) durante 5 h, después se redujo la temperatura (50 °C) y se agitó durante 16 h. Se aumentó la temperatura de reacción (75 °C) y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió, después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con HCl 0,5 M (15 ml), y después con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, proporcionando el producto (0,0203 g, 0,030 mmol, rendimiento del 49,8%). RMN

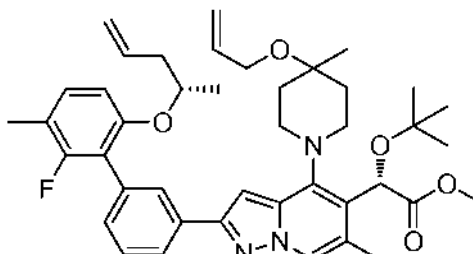
¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 - 8,33 (m, 1H), 8,22 - 8,06 (m, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,09 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 1H), 6,84 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,35 - 6,11 (m, 1H), 4,72 (s. a., 1H), 3,78 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,04 (s. a., 1H), 2,54 (s, 2H), 2,36 - 2,20 (m, 3H), 2,05 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,63 (m, 6H), 1,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,23 - 1,03 (m, 15H). Nota: las señales de los protones de piperidina están parcialmente ensanchadas y no se integran en su complemento completo. CLEM (M+H) = 644,4.

Intermedio 75



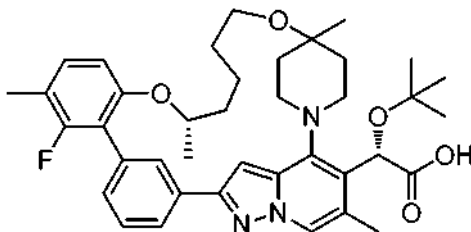
2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,105 g, 0,180 mmol), ácido (2-fluoro-6-hidroxi-3-metilfenil)borónico (0,052 g, 0,306 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (0,269 ml, 0,539 mmol) en DMF (1,796 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min, se trató con Pd(f₃P)₄ (0,015 g, 0,013 mmol), después se roció durante 5 min. La reacción se agitó con calentamiento (baño de aceite a 85 °C) durante 3 h, después se enfrió, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo en Et₂O (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante biotage (12 g SiO₂, EtOAc en hexanos al 0 % (3 VC), 0-60% (15 VC), 60% (2 VC)), proporcionando el producto deseado (0,071 g, 0,113 mmol, 62,8 % de rendimiento) como una película transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (ddt, J = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,45 (dc, J = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 2,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,26 - 1,25 (m, 9H). CLEM (M+H) = 630,6.

Intermedio 76



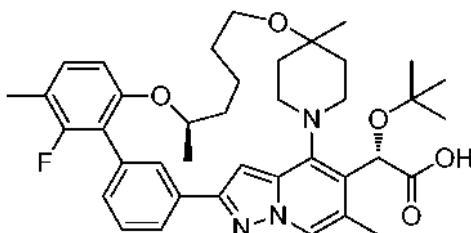
2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-3'-metil-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(tert-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,071 g, 0,113 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (0,029 g, 0,338 mmol) y f₃P (0,089 g, 0,338 mmol) en THF seco (1,127 ml) se trató con DEAD (0,054 ml, 0,338 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en Et₂O (10 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones de producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, proporcionando el producto deseado (0,050 g, 0,072 mmol, rendimiento del 63,8%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,06 (ddt, J = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,76 - 5,62 (m, 1H), 5,44 (dc, J = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,01 - 4,97 (m, 1H), 4,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 3H), 3,59 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,66 (m, 2H), 2,36 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,27 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 698,7.

Ejemplo 39



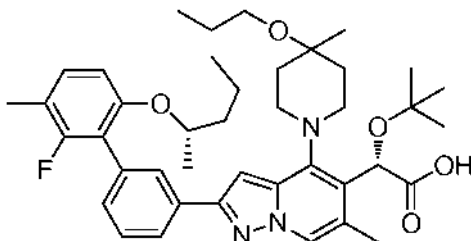
5 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,1}10,14.0^{2,7,0}15,20]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Se calentó (baño de aceite a 80 °C) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-3'-metil-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol [1,5-a]piridin-5-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,0502 g, 0,072 mmol) en DCE seco (36,0 ml) y después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2ª generación (3,16 mg, 5,04 μmol). La reacción se agitó durante 4 h, después se enfrió y se concentró. El residuo se trató en MeOH (2,0 ml) con Pd al 10 % en peso/C (8 mg, 7,52 μmol), y el matraz se evacuó tres veces y se rellenoó con gas hidrógeno. La reacción se agitó durante 3 h, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm), se concentró. El residuo se trató en THF (2 ml) con NaOH 1,0 N (0,360 ml, 0,360 mmol), y se agitó con calentamiento (baño de aceite a 70 °C) durante 2 h, después el material en bruto se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones de producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, proporcionando el producto deseado (0,0052 g, 0,008 mmol, rendimiento del 11%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,61 (s. a., 1H), 3,78 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H), 1,16 (s, 12H), 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). Nota: las señales de los protones de piperidina están parcialmente ensanchadas y no se integran en su complemento completo. CLEM (M+H) = 658,6.

Ejemplo 40



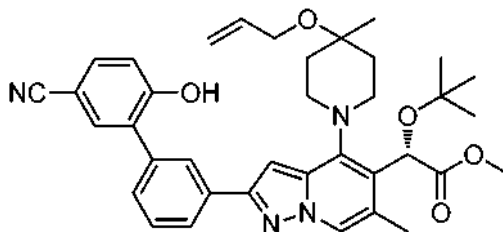
20 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22R)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9,1}10,14.0^{2,7,0}15,20]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Este material se aisló como un subproducto resultante del ejemplo anterior, proporcionando un producto diastereomérico opuesto (0,0037 g, 5,63 μmol, rendimiento del 7,8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,58 (s. a., 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 2,77 (s. a., 1H), 2,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (s. a., 4H), 1,73 - 1,55 (m, 5H), 1,49 (s. a., 1H), 1,19 (s, 9H), 1,17 (s. a., 3H), 1,09 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). Nota: las señales de los protones de piperidina están parcialmente ensanchadas y no se integran en su complemento completo. CLEM (M+H) = 658,6.

Ejemplo 41



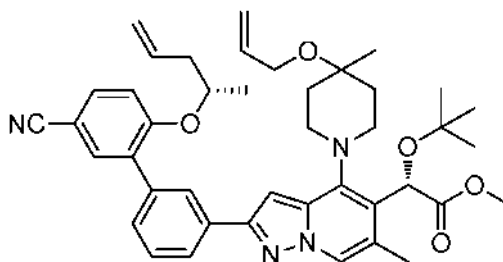
30 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3-{2-fluoro-3-metil-6-[(2S)-pentan-2-iloxi]fenil}fenil)-6-metil-4-(4-metil-4-propoxipiperidin-1-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il]acético: Este material se aisló como un subproducto resultante del ejemplo anterior, proporcionando el producto no macrocíclico (0,0101 g, 0,147 mmol, 20,4 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (s. a., 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,78 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,88 (s. a., 1H), 2,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 4H), 2,21 (s, 4H), 1,93 - 1,21 (m, 11H), 1,17 (s, 12H), 1,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,76-0,70 (m, 3H). CLEM (M+H) = 688,8.

Intermedio 77



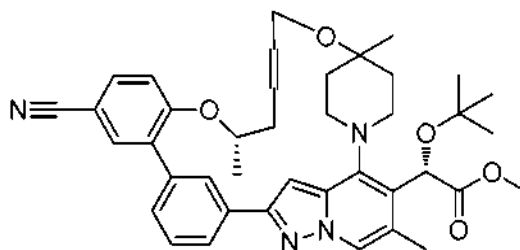
5 *2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo*: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,204 g, 0,349 mmol), ácido (5-ciano-2-hidroxifenil)borónico (0,117 g, 0,689 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (0,55 ml, 1,100 mmol) en DMF (2 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min, se trató con Pd(f₃P)₄ (0,029 g, 0,025 mmol), después se roció durante 5 min. La reacción se agitó con calentamiento (baño de aceite a 85 °C) durante 6 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo en Et₂O (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (12 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,153 g, 0,246 mmol, 70,4 % de rendimiento) en forma de un sólido vítreo de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,09 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s. a., 1H), 6,45 (s, 1H), 6,10 (ddt, J = 17,1, 10,4, 5,1 Hz, 1H), 5,53 - 5,43 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 2H), 3,92 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,34 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,77 (td, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 1,69 (td, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). CLEM (M+H) = 623,5.

Intermedio 78



20 *2-(4-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo*: Una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,0954 g, 0,153 mmol) en THF seco (1,532 ml) se trató secuencialmente con (R)-pent-4-en-2-ol (0,040 g, 0,460 mmol), f₃P (0,121 g, 0,460 mmol) y DEAD 0,073 ml, 0,460 mmol, y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en Et₂O (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante biotage (40 g de SiO₂, 0-40 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto (0,101 g, 0,146 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color claro. CLEM (M+H) = 693,6.

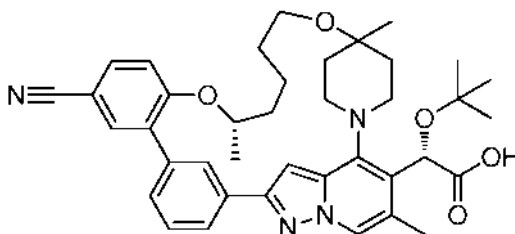
30 Intermedio 79



35 *(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetra triaconta-2,4,7,9(34), 10(33), 11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo*: Se calentó (baño de aceite a 85 °C) una solución de 2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-6-metilpirazol [1,5-a]piridin-5-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,104 g, 0,151 mmol) en DCE (100 ml), después se trató con catalizador de Hoveyda-Grubbs, 2ª generación (9,4

mg, 0,015 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante biotage (12 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60% (2 VC), EtOAc en hexanos). Las fracciones de producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (0,082 g, 0,124 mmol, rendimiento del 82 %). CLEM (M+H) = 663,35.

5 Ejemplo 42



Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34), 10(33), 11,13,15(20), 16,18-decaen-3-yl]acético:

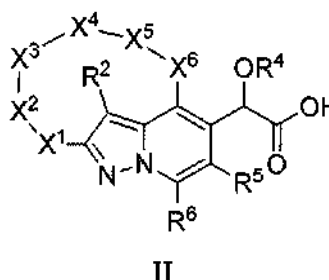
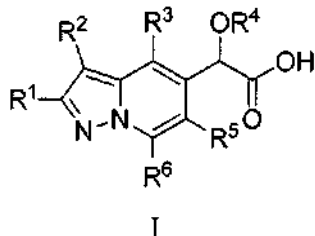
Una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetraatriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-yl]acetato de metilo (0,082 g, 0,124 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con Pd al 10 % en peso/C (0,013 g, 0,012 mmol), después se evacuó tres veces y se rellenoó con gas H₂ (globo). La reacción se agitó durante 2 h, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en MeOH (0,75 ml) y THF (0,75 ml, se trató con NaOH 5,0 N (0,083 ml, 0,414 mmol), y la mezcla se calentó (baño de aceite a 75 °C) durante 90 min, después se enfrió y se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). La suspensión se lavó con HCl 1,0 N (5 ml), después con salmuera, después se concentró. El material en bruto se purificó mediante CLEM preparativa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, para proporcionar el producto deseado (0,0135 g, 0,021 mmol, rendimiento del 17%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,21 (s. a., 1H), 4,83

(s. a., 1H), 3,76 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,66 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,65 (m, 6H), 1,51 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,18 - 1,15 (m, 11H), 1,13 (s. a., 3H). CLEM (M+H) = 651,7.

25 Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes, y que puede realizarse de otras formas específicas sin apartarse de sus atributos esenciales. Por lo tanto, es deseable que los ejemplos sean considerados a todos los efectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos precedentes, y, por lo tanto, se pretende que queden abarcados todos los cambios incluidos en el significado de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o fórmula II



5 en las que:

R¹ es -CON(R⁷)(R⁸);

o R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alcoxi, alquenoxi, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, y fenilo;

o R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo, o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, y fenilo;

R⁴ es alquilo o haloalquilo;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo;

R⁷ es Ar¹ o (Ar¹)alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y alqueniloxi;

X¹ es -CONH-;

o X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, o fenilo;

X² es fenilo o bencilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi;

X³ es O o está ausente;

X⁴ es alquilenilo o alquenileno;

X⁵ es O o está ausente; y

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

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R¹ es -CON(R⁷)(R⁸);

o R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, y fenilo;

o R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo, o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, y fenilo;

R⁴ es alquilo o haloalquilo;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo;

R⁷ es Ar¹ o (Ar¹)alquilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y alqueniloxi;

X¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, o fenilo;

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

X³ es O o está ausente;

X⁴ es alquilenilo o alquenileno;

X⁵ es O o está ausente; y

10 X⁶ es azetidínilo, 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. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula I.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ es -CON(R⁷)(R⁸);

15 o R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O;

R² es hidrógeno;

20 R³ es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, y fenilo;

o R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, cromanilo, oxacinilo, o dihidropiranoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, y fenilo;

25 R⁴ es alquilo;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es (Ar¹)alquilo;

R⁸ es hidrógeno; y

30 Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y alqueniloxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ es -CON(R⁷)(R⁸).

35 6. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o fenilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, Ar¹, (Ar¹)alquilo, y (Ar¹)O.

7. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que R³ es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula II.

40 9. Un compuesto de la reivindicación 8 en el que X² es bencilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi.

10. Un compuesto de la reivindicación 8 en el que X⁶ es piperidinilo sustituido con 0-3 sustituyentes halo o alquilo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

45 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

50 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

55 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-((4-fluoro-3-metilbencil)carbamoil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;

- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 5 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiano[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)tiazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 10 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-2-(5-(4-fluorobencil)oxazol-2-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 15 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 20 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxacin-6-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 25 ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-metil-2-(3-(piridin-3-il)fenil)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(2,3-dihidropiran[4,3,2-de]quinolin-7-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 30 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] oxacin-6-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 35 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(10-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-8-metilpiridol[1,2-b]indazol-9-il)acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(21E)-16-fluoro-4,25-dimetil-10-oxo-19-oxa-1,6,11,30-tetraazapentaciclo[23.2.2.1⁶,⁹.0²,7.0¹³,¹⁸]triatríaconta-2,4,7,9(30),13(18),14,16,21-octaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(23E)-4,27-dimetil-21,26-dioxa-32-tia-1,6,11,33-tetraazahexaciclo[25.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹³.0²,7.0¹⁵,²⁰]triatríaconta-2,4,7,9(3 3),10,12,15(20),16,18,23-decaen-3 -il]acético;
- 40 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(3 4),10(3 3),11,13,15(20),16,18-decaen-3 -il] acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,29-tetrametil-21,28-dioxa-1,6,35-triazahexaciclo[27.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]pentatríaconta-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22R)-4,17,22,29-tetrametil-21,28-dioxa-1,6,35-triazahexaciclo[27.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]pentatríaconta-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 45 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(23S)-4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(23R)-4,17,23,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 50 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 55 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,6,33-triazahexaciclo[25.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]triatríaconta-2,4,7,9(33),10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 60 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22R)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34), 10(33),11,13,15(20),16, 1 8-decaen-3-il]acético;
- ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3-{2-fluoro-3-metil-6-[(2S)-pentan-2-iloxi]fenil}fenil)-6-metil-4-(4-metil-4-propoxipiperidin-1-il)pirazol[1,5-a]piridin-5-il)acético;
- 65 ácido (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,6,34-triazahexaciclo[26.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,7.0¹⁵,²⁰]tetratríaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20), 16,18-decaen-3-il]acético; y

ácido (S)-2-(4-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-6-metilpirazol[1,5-a]piridin-5-il)-2-(*terc*-butoxi)acético,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Una composición para su uso en el tratamiento de la infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 13. La composición para su uso de la reivindicación 12, que además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente distinto usado para el tratamiento de la infección por VIH o del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores del acoplamiento del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un procedimiento para tratar la infección por VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite.

20 15. El compuesto para su uso en el procedimiento de la reivindicación 14, que además comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente diferente usado en el tratamiento de la infección por VIH o del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores del acoplamiento del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la brotación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH