

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 418**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**C07D 471/22** (2006.01)

**C07D 498/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011 E 15150036 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2918588**

54 Título: **Compuestos macrocíclicos como inhibidores de la TRK cinasa**

30 Prioridad:

**20.05.2010 US 346767 P**

**23.12.2010 US 201061426716 P**

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

**02.08.2017**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)  
3200 Walnut Street  
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, STEVEN, WADE;  
CONDROSKI, KEVIN, RONALD;  
HAAS, JULIA;  
JIANG, YUTONG;  
KOLAKOWSKI, GABRIELLE, R.;  
SEO, JEONGBEOB;  
YANG, HONG-WOON y  
ZHAO, QIAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 628 418 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

Compuestos macrocíclicos como inhibidores de la TRK cinasa

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y desvela procesos para obtener los compuestos y a la utilización de los compuestos en terapia. Más en particular, se refiere a ciertos compuestos macrocíclicos que presentan inhibición de la proteína tirosina cinasa de la familia Trk, y que son útiles en el tratamiento del dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

10 Los regímenes de tratamiento actuales para afecciones dolorosas utilizan varias clases de compuestos. Los opioides (tal como la morfina) tienen varios inconvenientes, incluyendo efectos eméticos, de estreñimiento y respiratorios negativos, así como la posibilidad de adicción. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también tienen inconvenientes, incluyendo la insuficiente eficacia en el tratamiento del dolor intenso y el potencial de hemorragia gastrointestinal interna. Además, los inhibidores de COX-1 pueden producir úlceras de la mucosa. Por consiguiente, existe aún la necesidad de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente del dolor crónico.

20 Las Trk son las tirosina cinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas están (i) factor de crecimiento de nervios (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB, y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las neuronas (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

25 Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta de Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos preclínicos de dolor de animales. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA, tal como RN-624, son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62,327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) y modelos animales de dolor neuropático (Ramer, M. S. and Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. et al. (1999); *Pain* 79, 265-274 Herzberg, U. et al. (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120).

40 También se ha mostrado que el NGF secretado por células tumorales y tumor que invade macrófagos estimula directamente la TrkA situada en fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos de tumores tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de la morfina. Además, se ha implicado a la activación de la ruta de BDNF/TrkB en numerosos estudios como un modulador de diversos tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio (Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95), dolor neuropático (Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) y dolor quirúrgico (Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11).

45 La bibliografía reciente también ha mostrado que la sobreexpresión, activación, ampliación y/o mutación de Trk cinasas están asociadas con muchos tipos de cáncer, incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), cáncer colorrectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949), melanoma (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3 (1), págs. 32-36), cáncer de cabeza y cuello (Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10 (6), págs. 644-653), carcinoma gástrico (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (7), págs. 1431-1434), carcinoma de pulmón (Ricci A., et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25 (4), págs. 439-446), cáncer de mama (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 2010, 31 (11), págs. 1939-1947), Glioblastoma (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), págs. 181-188), meduloblastoma (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 2008, 7 (5), págs. 1932-1944), cáncer de mama secretor (Euthus, D.M., et al., *Cancer Cell* 2002, 2 (5), págs. 347-348), cáncer de glándulas salivales (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009, 16 (6), págs. 428-430), carcinoma papilar de tiroides (Greco, A., et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 321 (1), págs. 44-49) y leucemia mieloide en adultos (Eguchi, M., et al., *Blood* 1999, 93 (4), págs. 1355-1363). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis del tumor (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).

65 Además, se ha mostrado que la inhibición de ruta de neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias con anticuerpos anti-NGF o con inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C. Por ejemplo, la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk se ha implicado en modelos preclínicos de enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma (Freund-Michel, V; Frossard, N.,

Pharmacology & Therapeutics (2008), 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian, Y., et. al. The Journal of Urology (2005), 173(3), 1016-21), enfermedad inflamatoria del intestinos incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F., et. al., Gut (2000), 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica (Dou, Y.-C., et. al. Archives of Dermatological Research (2006), 298(1), 31-37), eccema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P., et al., J. Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

La ruta de neurotrofina/Trk, particularmente de BDNF/TrkB, también se ha implicado en la etiología de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, F., Lewis, Danielle K., Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414).

También se piensa que el receptor TrkA es crítico para el proceso de la enfermedad en la infección de la infección parasitaria de Trypanosoma cruzi (enfermedad de Chagas) en huéspedes humanos (de Melo-Jorge, M., et al., Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261).

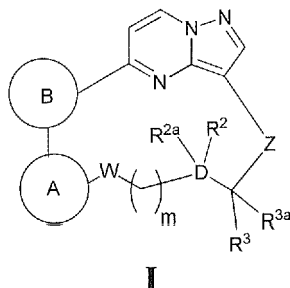
Se conocen varias clases de inhibidores de moléculas pequeñas de Trk cinasas que se afirma que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)). El documento WO 2010/048314 se refiere a pirazolo[1,5-a]pirimidinas y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de la actividad de cinasa.

Sin embargo, sigue existiendo necesidad de compuestos y métodos para el tratamiento de dolor, en particular del dolor crónico, así como para el tratamiento de cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

Sumario de la invención

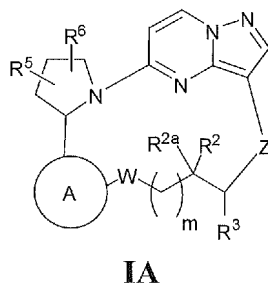
Ahora se ha descubierto que compuestos macrocíclicos son inhibidores de Trk cinasas, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB y/o TrkC, y son útiles para tratar trastornos y enfermedades tales como cáncer y dolor, incluyendo dolor crónico y agudo. Los compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fracturas de huesos. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos novedosos que tienen la Fórmula general I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el anillo A, el anillo B, W, m, D, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, y Z son como se definen en las reivindicaciones adjuntas

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos novedosos que tienen la Fórmula general I:



o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el anillo A, W, m, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, Z, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente.

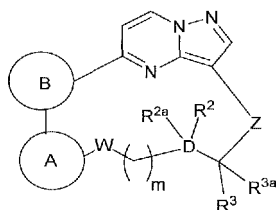
5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención del dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas en un mamífero.

10 También se describen en el presente documento intermedios para preparar compuestos de Fórmula I. En una realización, ciertos compuestos de Fórmula I pueden usarse como intermedios para la preparación de otros compuestos de Fórmula I.

También se describen en el presente documento procesos para preparar, métodos de separación, y métodos de purificación de los compuestos descritos en el presente documento.

15 Descripción detallada de la invención

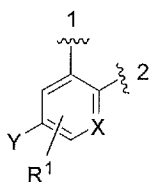
Una realización de esta invención proporciona compuestos de la Fórmula general I que contienen un anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y que tienen la estructura:



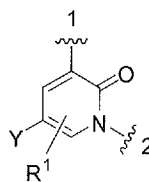
I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

25 el anillo A se selecciona entre los anillos A-1 y A-2 que tienen las estructuras:



A-1



A-2

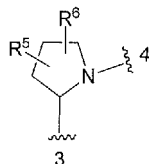
30 en las que la línea ondulada etiquetada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo B y la línea ondulada etiquetada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

X es N o CH;

Y es H o F;

R<sup>1</sup> es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;

35 el anillo B es B-1 que tiene la estructura:



B-1

40 en la que la línea ondulada etiquetada como 3 indica el punto de unión al anillo A y la línea ondulada etiquetada como 4 indica el punto de unión al anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

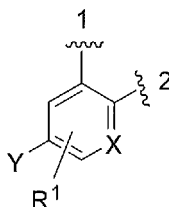
W es O, NH o CH<sub>2</sub>, en la que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH<sub>2</sub>;

m es 0, 1 o 2;

D es carbono;

$R^2$  y  $R^{2a}$  son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH, con la condición de que  $R^2$  y  $R^{2a}$  no sea ninguno OH;  
 $R^3$  y  $R^{3a}$  son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);  
 Z es  $^*NR^{4a}C(=O)-$ , en la que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que tiene  $R^3$ ;  
 $R^{4a}$  es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6) o  
 5 dihidroxialquilo (C2-6);  
 $R^5$  y  $R^6$  son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

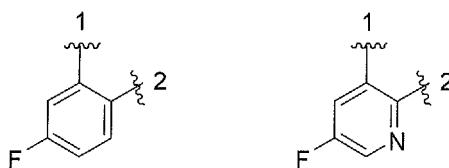
En una realización de Fórmula I, el anillo A es el anillo A-1 que tiene la estructura



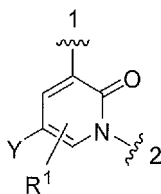
A-1

en la que X, Y y  $R^1$  son como se definen para la Fórmula I. En una realización de Fórmula I, X es CH. En una  
 10 realización, X es N. En una realización de Fórmula I, Y es F. En una realización, Y es H. En una realización de  
 Fórmula I,  $R^1$  es H. En una realización,  $R^1$  es alcoxi (C1-3). Un ejemplo particular es metoxi. En una realización,  $R^1$   
 15 es halógeno. En una realización,  $R^1$  es F.

Los ejemplos particulares de anillo A cuando se representa por la estructura A-1 incluyen las estructuras:



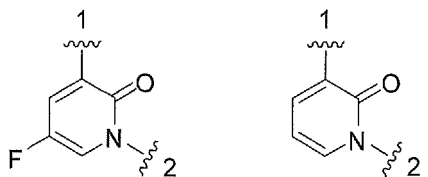
En una realización, el anillo A es el anillo A-2 que tiene la estructura



A-2

en la que Y es H o F. En una realización, Y es F. En una realización, Y es H. En una realización,  $R^1$  es H. En una  
 25 realización,  $R^1$  es alcoxi (C1-3). Un ejemplo particular es metoxi. En una realización,  $R^1$  es halógeno. En una  
 realización,  $R^1$  es F.

Los ejemplos particulares del anillo A cuando se representa por el anillo A-2, son las estructuras:



En una realización de Fórmula I, W es O.

35 En una realización, W es NH.

En una realización, W es  $CH_2$ .

## ES 2 628 418 T3

En una realización de Fórmula I, D es carbono,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que  $R^2$  y  $R^{2a}$  no sea ninguno OH), y  $R^3$  y  $R^{3a}$  son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).

5 En una realización,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son independientemente H, F, metilo u OH, con la condición de que  $R^2$  y  $R^{2a}$  no sea ninguno OH.

En una realización,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son ambos H.

10 En una realización,  $R^2$  es H y  $R^{2a}$  es F.

En una realización,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son ambos F.

En una realización,  $R^2$  es H y  $R^{2a}$  es OH.

15

En una realización,  $R^2$  es H y  $R^{2a}$  es metilo.

En una realización,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son ambos metilo.

20

En una realización,  $R^3$  y  $R^{3a}$  son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).

En una realización,  $R^{3a}$  es H. En una realización,  $R^3$  es H. En una realización, tanto  $R^3$  como  $R^{3a}$  son H.

25

En una realización,  $R^{3a}$  es alquilo (C1-3). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización,  $R^3$  es alquilo (C1-3). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.

En una realización,  $R^{3a}$  es alquilo (C1-3) y  $R^3$  es H. En una realización,  $R^{3a}$  es metilo y  $R^3$  es H.

30

En una realización, tanto  $R^{3a}$  como  $R^3$  son alquilo (C1-3). En una realización,  $R^{3a}$  y  $R^3$  son ambos metilo.

En una realización,  $R^3$  es hidroxialquilo (C1-3). Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo. En una realización,  $R^3$  es hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, o 3-hidroxipropilo y  $R^{3a}$  es H.

35

En una realización, Z es  $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$ .

En una realización,  $R^{4a}$  es H.

En una realización,  $R^{4a}$  es alquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

40

En una realización,  $R^{4a}$  es fluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen fluorometilo y 2-fluoroetilo.

En una realización,  $R^{4a}$  es difluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen difluorometilo y 2,2-difluoroetilo.

45

En una realización,  $R^{4a}$  es trifluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

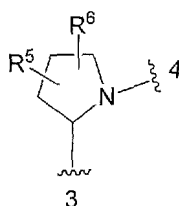
En una realización,  $R^{4a}$  es hidrox(alquilo C1-6). Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo.

50

En una realización,  $R^{4a}$  es dihidrox(alquilo C2-6). Un ejemplo incluye 2,3-dihidroxipropilo.

En una realización,  $R^{4a}$  es H o alquilo (C1-6). En una realización,  $R^{4a}$  es H o Me.

En una realización de Fórmula I, el anillo B es el anillo B-1:



55

B-1

donde  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

En una realización,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente H, F, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6). En una realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es H, F, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

5 En una realización,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente H, F, OH, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3). En una realización,  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  es H, F, OH, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).

En una realización,  $R^5$  y  $R^3$  son independientemente H, F, OH, metilo, etilo,  $HOCH_2-$  o  $HOCH_2CH_2-$ . En una realización,  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  es H, F, OH, metilo, etilo,  $HOCH_2-$  o  $HOCH_2CH_2-$ .

10 En una realización,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente H, F, o metilo. En una realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es H, F, o metilo.

En una realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es F.

15 En una realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es metilo.

En una realización,  $R^5$  y  $R^6$  son ambos H.

En una realización,  $R^5$  y  $R^6$  son ambos F.

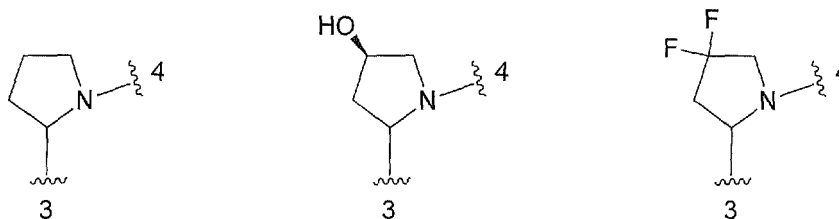
20

En una realización,  $R^5$  y  $R^3$  son ambos metilo.

En una realización, el anillo B es el anillo B-1 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y F, con la condición de que dos sustituyentes OH no estén en el mismo átomo de carbono del anillo.

25

Los ejemplos particulares del anillo B cuando se representa por el anillo B-1 incluyen las estructuras:



30

En una realización, m es 0.

En una realización, m es 1.

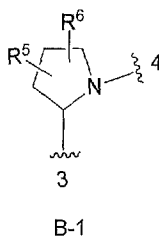
35

En una realización, m es 2.

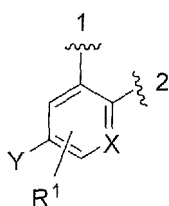
Una realización de esta invención proporciona compuestos de la Fórmula general I o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

40

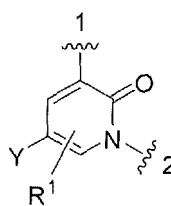
el anillo B es el anillo B-1:



el anillo A se selecciona entre los anillos A-1 y A-2 que tienen las estructuras:



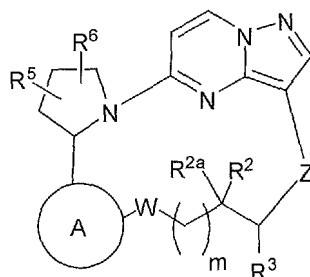
A-1



A-2

- 5 en las que la línea ondulada etiquetada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de  
 Fórmula I y la línea ondulada etiquetada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;  
 X es N o CH;  
 Y es H o F;  
 10 R<sup>1</sup> es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;  
 W es O, NH o CH<sub>2</sub>, en la que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH<sub>2</sub>;  
 m es 0, 1 o 2;  
 D es carbono;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH, con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> no sea ninguno OH;  
 15 R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);  
 Z es \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-, en la que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que tiene R<sup>3</sup>;  
 R<sup>4a</sup> es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6) o  
 dihidroxialquilo (C2-6);  
 20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

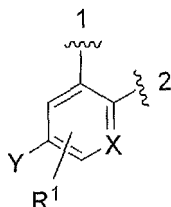
Una realización de esta invención proporciona compuestos de la Fórmula general IA



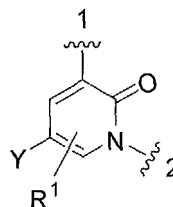
IA

- 25 o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A se selecciona entre los anillos A-1 y A-2 que tienen las estructuras:



A-1



A-2

- 30 en las que la línea ondulada etiquetada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de  
 Fórmula I y la línea ondulada etiquetada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;  
 X es N o CH;  
 Y es H o F;  
 35 R<sup>1</sup> es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;



W es O, NH o CH<sub>2</sub>, en la que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH<sub>2</sub>;

m es 0, 1 o 2;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> no sea ninguno OH;

R<sup>3</sup> es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

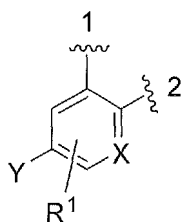
Z es \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-, en la que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que tiene R<sup>3</sup>;

R<sup>4a</sup> es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6) o dihidroxialquilo (C1-6);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

En una realización, la Fórmula IA incluye compuestos en los que:

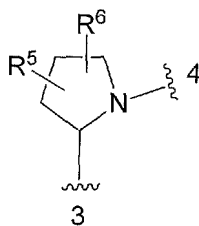
el anillo A es el anillo A-1 representado por la estructura



A-1

en la que la línea ondulada etiquetada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de Fórmula I y la línea ondulada etiquetada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

el anillo B es el anillo B-1 representado por la estructura:



B-1

en la que la línea ondulada etiquetada como 3 indica el punto de unión al anillo A y la línea ondulada etiquetada como 4 indica el punto de unión al anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

X es N o CH;

Y es H o F;

R<sup>1</sup> es H, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3) o halógeno;

W es O o NH;

m es 0, 1 o 2;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> no sea ninguno OH;

R<sup>3</sup> es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

Z es \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-, en la que el asterisco indica el punto de unión al carbono que tiene R<sup>3</sup>;

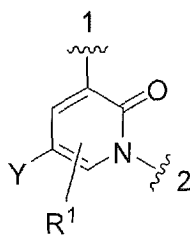
R<sup>4a</sup> es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6) o dihidroxialquilo (C1-6); y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

En una realización, X es N. En una realización, X es CH.

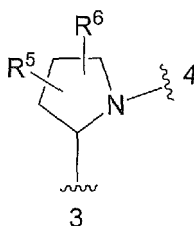
En una realización, la Fórmula IA incluye compuestos en los que:

el anillo A es el anillo A-2 representado por la estructura



A-2

5 en la que la línea ondulada etiquetada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de Fórmula I y la línea ondulada etiquetada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W; el anillo B es el anillo B-1 representado por la estructura:



B-1

10 en la que la línea ondulada etiquetada como 3 indica el punto de unión al anillo A y la línea ondulada etiquetada como 4 indica el punto de unión al anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

Y es H o F;

R<sup>1</sup> es H, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3) o halógeno;

W es CH<sub>2</sub>;

m es 0, 1 o 2;

15 R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> no sea ninguno OH;

R<sup>3</sup> es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

Z es \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-, en la que el asterisco indica el punto de unión al carbono que tiene R<sup>3</sup>;

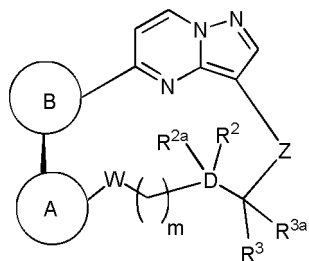
R<sup>4a</sup> es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6) o dihidroxialquilo (C1-6); y

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto se pueden preparar y aislar de una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

En una realización, los compuestos de la Fórmula general I, en la que el Anillo B es un anillo B-1, tienen la configuración absoluta de la figura 1-a:

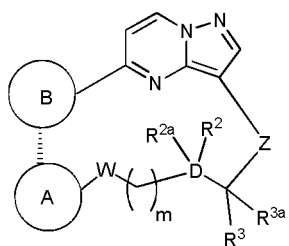
30



1-a

En una realización, los compuestos de la Fórmula general I, en la que el Anillo B es un anillo B-1, tienen la configuración absoluta de la figura 1-b:

35



1-b

En las estructuras mostradas en el presente documento, donde la estereoquímica de ningún átomo quiral particular no se especifica, entonces se contemplan todos los estereoisómeros, y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o línea de trazos que representa una configuración determinada, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

Los términos "alquilo (C1-3)" y "alquilo (C1-6)" como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a tres átomos de carbono y uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y hexilo.

El término "fluoroalquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en el presente documento, en los que uno de los hidrógenos está sustituido por un átomo de flúor.

El término "difluoroalquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en el presente documento, en los que dos de los hidrógenos se reemplazan por átomos de flúor.

El término "trifluoroalquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en el presente documento, en los que tres de los hidrógenos están sustituidos por átomos de flúor.

El término "hidroxi(alquilo C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, en los que uno de los hidrógenos está sustituido por un grupo hidroxilo (OH).

El término "dihidroxi (alquilo C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en el presente documento, en los que dos de los hidrógenos se reemplazan por los grupos hidroxilo (OH), con la condición de que los grupos hidroxilo no estén en el mismo átomo de carbono.

El término "(alquil C1-6) sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (alquil C1-6)SO<sub>2</sub>, en el que el radical está en el átomo de azufre y la porción (alquilo C1-6) es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-) y etilsulfonilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-).

El término "(cicloalquil C3-6)sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (cicloalquil C3-6)SO<sub>2</sub>, en el que el radical está en el átomo de azufre. Un ejemplo es ciclopropilsulfonilo.

Los términos "alcoxi (C1-4)" y "alcoxi (C1-6)", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a cuatro átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en los que el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

También se apreciará que ciertos compuestos de Fórmula I pueden usarse como intermedios para la preparación de compuestos adicionales de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I incluyen sales de los mismos. En ciertas realizaciones, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o purificación de compuestos de Fórmula I y/o para la separación de enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

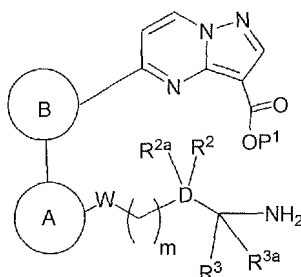
La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

- 5 Además, se apreciará que los compuestos de Fórmula I y sus sales se pueden aislar en forma de solvatos, y en consecuencia que cualquier solvato está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  o mezclas del mismo. Por lo tanto, los compuestos según la invención también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radioactivos, en los que uno o más átomos no radioactivos se ha sustituido por uno de sus isótopos enriquecidos radioactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 25 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como se define en el presente documento, que comprende:

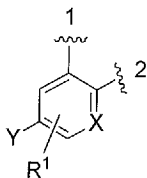
(a) para un compuesto de Fórmula I en la que Z es  $^-\text{NHC}(=\text{O})^-$ , y el anillo A, el anillo B, W, D,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3a}$  y m son como se definen para la Fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II



II

donde  $\text{P}^1$  es H o un grupo protector carboxilo, en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

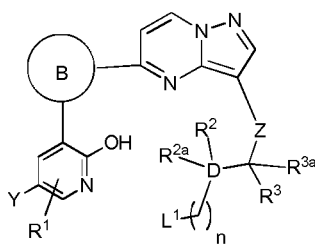
(b) para un compuesto de Fórmula I en la que W es O, el anillo A es de fórmula A-1:



A-1

X es N, y el anillo B, D, Z, Y,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3a}$  y m son como se definen para la Fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III

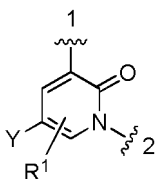
40



III

donde n es 1, 2, 3 o 4 y L<sup>1</sup> es un grupo saliente o átomo, en presencia de una base; o (c) para un compuesto de Fórmula I en la que W es CH<sub>2</sub>, el anillo A es de fórmula A-2:

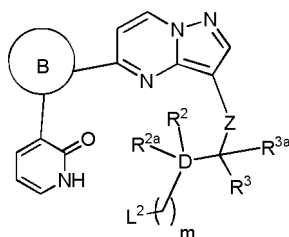
5



A-2

y el anillo B, Z, D, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup> y m son como se definen para la Fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV

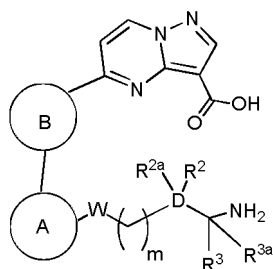
10



IV

donde L<sup>2</sup> es un grupo saliente o átomo, en presencia de una base; o (d) para un compuesto de Fórmula I en la que Z es \*-NHC(=O)-, y el anillo A, el anillo B, W, D, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup> y m son como se definen para la Fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V

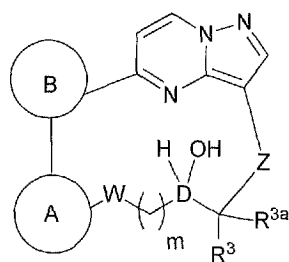
15



V

en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento; o (i) para un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> es F, R<sup>2a</sup> es H, y el anillo A, el anillo B, Z, W, D, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, y m son como se definen para la Fórmula I, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IX

20

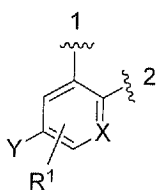


IX

con un reactivo de fluoración;

(j) para un compuesto de Fórmula I en la que W es O, el anillo A es de fórmula A-1,

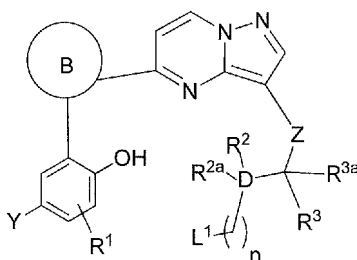
5



A-1 ,

X es CH, e Y, R<sup>1</sup>, D, el anillo B, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> y m son como se definen para la Fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X

10

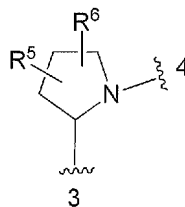


X

donde n es 1, 2, 3 o 4 y L<sup>1</sup> es un grupo saliente o átomo, en presencia de una base; y eliminar opcionalmente cualquier grupo protector y preparar opcionalmente una sal del mismo.

15

En una realización de los métodos descritos anteriormente (a)-(j), el anillo B es el anillo B-1 que tiene la estructura:



B-1 ,

D es carbono, R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> no sea ninguno OH), R<sup>3</sup> es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3), y el anillo A, W, m, Z, R<sup>5</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen para la Fórmula I.

20

Haciendo referencia al método (a), la ciclación puede realizarse usando condiciones de formación de enlace amida convencionales, por ejemplo, tratando el ácido carboxílico con un agente de activación, seguido de la adición de la amina en presencia de una base. Los agentes de activación adecuados incluyen EDCI, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, HATU y HOBt. Las bases adecuadas incluyen bases amina, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o exceso de amoniaco. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF y DMF.

25

- 5 Haciendo referencia a los métodos (b) y (c), los átomos salientes  $L^1$  y  $L^2$  pueden ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tales como Br, Cl o I. Como alternativa,  $L^1$  y  $L^2$  pueden ser un grupo saliente, por ejemplo, un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo mesilato o tosilato. Las bases adecuadas incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, o acetona. La reacción puede realizarse convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, 50-150 °C, por ejemplo, a 85 °C.
- 10 Haciendo referencia al método (d), los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen HATU, HBTU, TBTU, DCC, DIEC, y cualquier otro reactivo de acoplamiento amida bien conocido por los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen bases de amina terciaria tales como DIEA y trietilamina. Los disolventes convenientes incluyen DMF, THF, DCM y DCE.
- 15 Haciendo referencia al método (i), el reactivo de fluoración puede ser, por ejemplo, trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (Deoxo-Fluor™) o trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, cloroformo, dicloroetano y tolueno. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.
- 20 Haciendo referencia al método (j), la base puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) o tolueno. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo, por ejemplo, a 85 °C.
- 25 Los grupos amina en compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores pueden protegerse con cualquier grupo protector amina conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores amina incluyen grupos acilo y alcóxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). De forma análoga, los grupos carboxilo pueden protegerse con cualquier grupo protector carboxilo conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores carboxilo incluyen grupos alquilo (C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos alcohol pueden protegerse con cualquier grupo protector alcohol conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen bencilo, tritilo, silil éteres, y similares.
- 30
- 35 También se cree que los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X son nuevos, y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.
- 40 La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de TrkA se puede demostrar mediante los ensayos descritos en los Ejemplos A y B.
- Ciertos compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fractura ósea.
- 45 En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar el dolor, incluyendo dolor crónico y agudo, en un mamífero.
- 50 El dolor agudo, como se define por la International Association for the Study of Pain, es resultado de resulta de enfermedad, inflamación, o lesión a tejidos. Este tipo de dolor generalmente aparece de forma repentina, por ejemplo, tras trauma o cirugía, y puede ir acompañado de ansiedad o estrés. La causa se puede diagnosticar y tratar habitualmente, y el dolor está confinado a un período de tiempo y gravedad dados. En algunos casos raros, se puede hacer crónico.
- 55 Se cree ampliamente que el dolor crónico, como se define por la International Association for the Study of Pain, representa la propia enfermedad. Se puede empeorar mucho por factores medioambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste durante un período más prolongado que el dolor agudo, y es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos, generalmente durante 3 meses o más. Puede y a menudo provoca problemas graves para los pacientes.
- 60 Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar cáncer en un mamífero. Los ejemplos particulares Incluyen neuroblastoma, cáncer ovárico, pancreático, colorrectal y de próstata.
- Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar la inflamación en un mamífero.
- 65 Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar ciertas enfermedades infecciosas en un mamífero, tal como infección por Trypanosoma cruzi.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas en un mamífero. Los ejemplos de enfermedad neurodegenerativa incluyen desmielinización y dismielinización. Los ejemplos adicionales de enfermedades neurodegenerativas incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

5 Además, los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar cistitis intersticial (IC), síndrome de vejiga dolorosa (PBS), incontinencia urinaria, asma, anorexia, dermatitis atópica, y psoriasis en un mamífero.

10 Por consiguiente, otra realización de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención del dolor en un mamífero. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio. En una realización, el dolor es dolor neuropático. En una realización, el dolor es dolor asociado con cáncer. En una realización, el dolor es dolor asociado con cirugía. En una realización, el dolor es dolor asociado con fractura de huesos. En una realización, el compuesto es para su uso en el tratamiento de dicho dolor en un mamífero. En una realización, el compuesto es para su uso en la prevención de dicho dolor en un mamífero.

15 Otra realización de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación en un mamífero. En una realización, el compuesto es para su uso en un método para tratar dicha inflamación en un mamífero. En una realización, el compuesto es para su uso en un método para la prevención de dicha inflamación en un mamífero.

20 Otra realización de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es desmielinización. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es dismielinización. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. Otra realización de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas en un mamífero. En una realización, la enfermedad infecciosa es infección por Trypanosoma cruzi. En una realización, el compuesto es para su uso en el tratamiento de dicha enfermedad neurodegenerativa en un mamífero. En una realización, el compuesto es para su uso en un método para la prevención de dicha enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

25 Otra realización de esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer en un mamífero. En una realización, el cáncer es neuroblastoma. En una realización, el cáncer es cáncer de ovarios. En una realización, el cáncer es cáncer pancreático. En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata. En una realización, el compuesto es para su uso en un método para tratar dicho cáncer en un mamífero. En una realización, el compuesto es para su uso en un método para la prevención de dicho cáncer en un mamífero.

30 Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar solos como una terapia única, o se pueden administrar además con una o más sustancias adicionales y/o tratamientos que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente. Los ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, y ketoprofeno), y opioides (tales como morfina), y agentes quimioterapéuticos. Estos agentes se pueden administrar con uno o más compuestos de Fórmula I como parte de la misma forma de dosificación o formas separadas, a través de las mismas rutas de administración o rutas diferentes, y en los mismos programas de administración o unos diferentes según práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la técnica.

35 En el campo de la oncología médica, es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica, el otro u otros componentes de tal tratamiento conjunto, además de las composiciones de la presente invención, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores de la transducción de señales, y/o anticuerpos monoclonales.

40 Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, moduladores de receptores de retinoides, inhibidores de proteasomas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos, antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, e inhibidores de prenil-proteína transferasa. Estos agentes se pueden administrar con uno o más compuestos de Fórmula I como parte de la misma forma de dosificación o formas separadas, a través de las mismas rutas de administración o rutas diferentes, y en los mismos programas de administración o unos diferentes según práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la técnica.

65



- 5 Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como también aquellos que tienen tendencia a la afección o trastorno, o aquellos en los que la afección o trastorno se va a prevenir.
- 10 En una realización, los términos "tratamiento" o "tratando", como se usan en el presente documento, significan un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o afección como se describe en el presente documento (por ejemplo, múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, y con fractura de huesos), o ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento posterior de esos síntomas.
- 15 En una realización, el término "prevenir", como se usa en el presente documento, significa la prevención del comienzo, recurrencia o extensión, en todo o en parte, de la enfermedad o afección como se describe en el presente documento (por ejemplo, múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, y con fractura de huesos), o un síntoma de la misma.
- 20 Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en el presente documento. La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesite tratamiento, pero no obstante se puede determinar de forma habitual por un experto en la técnica.
- 25 Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento, e incluye, pero sin limitación, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluyendo seres humanos.
- 30 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo en el tubo digestivo (por ejemplo rectal u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura, o transdérmica o dérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.
- 35 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en el presente documento anteriormente. En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio. En una realización, el dolor es dolor neuropático. En una realización, el dolor es dolor asociado con cáncer. En una realización, el dolor es dolor asociado con cirugía. En una realización, el dolor es dolor asociado con fractura de huesos.
- 50 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la inflamación en un mamífero.
- 55 De acuerdo con aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es desmielinización. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es dismielinización. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.
- 60
- 65

En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas en un mamífero. En una realización, la enfermedad infecciosa es infección por *Trypanosoma cruzi*.

- 5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero. En una realización, el cáncer es neuroblastoma. En una realización, el cáncer es cáncer de ovarios. En una realización, el cáncer es cáncer pancreático. En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

## 10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, excepto que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Alfa, Aesar, TCI, Maybridge, Asta Tech, u otros  
15 proveedores adecuados, y se usaron sin purificación adicional excepto que se indique de otro modo. THF, DCM, tolueno, DMF y dioxano se adquirieron en Aldrich en botellas Sure/Seal™, y se usaron según se recibieron.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una  
20 jeringuilla. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor, o se secó bajo una corriente de nitrógeno seco.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o de fase inversa C-18, o en un cartucho de sílice SepPak (Waters), o usando cromatografía en  
25 columna ultrarrápida convencional sobre gel de sílice, a menos que se indique otra cosa.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados:

ACN	acetonitrilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
BOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
CDI	carbonil diimidazol
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIEA	Diisopropiletilamina
DIEC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboiimida
DIPHOS	1,2-Bis(Difenilfosfino)etano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
HATU	Hexafluorofosfato (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
HOBt	Hidroxibenzotriazol
IPA	Alcohol isopropílico
MTBE	<i>tert</i> -butil-metil éter
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PS-PPh <sub>3</sub>	resina de PPh <sub>3</sub> unida a poliestireno
TEA	triethylamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

Ensayos biológicos:

Ejemplo A

5

Ensayo ELISA de TrkA

Se usó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para evaluar la actividad de TrkA cinasa en presencia de inhibidores. Se revistieron placas de microtitulación de 384 pocillos Immulon 4HBX (Thermo parte n.º 8755) con una solución de 0,025 mg/ml de poli (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Se incubaron diversas concentraciones de compuesto de ensayo, TrkA 2,5 nM (Invitrogen Corp., TrkA humana recombinante etiquetada con histidina, dominio citoplásmico), y ATP 500 µM durante 25 minutos a temperatura ambiente en placas revestidas mientras se agitaba. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5, Triton X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl<sub>2</sub> 5 mM. La mezcla de reacción se retiró de la placa por lavado con PBS que contenía Tween 20 al 0,1 % (v/v). El producto de reacción fosforilado se detectó usando 0,2 µg/ml de un anticuerpo monoclonal específico de fosfotirosina (clon PY2) conjugado con peroxidasa de rábano picante junto con el sistema de sustrato de peroxidasa TMB (KPL). Tras la adición de ácido fosfórico 1 M, se cuantificó la intensidad del color del sustrato cromógeno a través de absorbancia a 450 nm. Los valores de Cl<sub>50</sub> se calcularon usando un ajuste de curva logarítmica de 4 o 5 parámetros.

La Tabla 1 proporciona valores promediados de Cl<sub>50</sub> para compuestos de la invención al ensayarse en este ensayo. En la Tabla 1, la letra "A" designa un valor de Cl<sub>50</sub> entre aproximadamente 1 y 100 nM, y la letra "B" designa un valor de Cl<sub>50</sub> >100 nM y <3000 nM.

Ejemplo B

25

Ensayo de unión a TrkA

La capacidad de un compuesto para unirse a TrkA se midió mediante el ensayo de unión a Eu cinasa LanthaScreen™ de Invitrogen. En este ensayo, TrkA humana recombinante etiquetada con His (dominio citoplásmico), de Invitrogen, se incubó con Tracer 236 Alexa-Fluor® de Invitrogen, anti-His biotinilado, y estreptavidina marcada con europio, compuesto (DMSO al 2 % final) en tampón (MOPS 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Triton X-100 al 0,005 %). Después de una incubación de 60 minutos a 22 °C, la reacción se midió usando EnVision a través de detección de longitud de onda dual TR-FRET, y POC se calculó a partir de la relación de emisión. Los datos de respuesta a la dosis de compuesto se ajustó a un modelo logístico de 4 parámetros y la Cl<sub>50</sub> se definió como la concentración del compuesto a 50 POC.

La Tabla 1 proporciona valores promediados de Cl<sub>50</sub> para compuestos de la invención al ensayarse en este ensayo. En la Tabla 1, la letra "A" designa un valor de Cl<sub>50</sub> entre aproximadamente 1 y 100 nM, y la letra "B" designa un valor de Cl<sub>50</sub> >100 nM y <3000 nM.

40

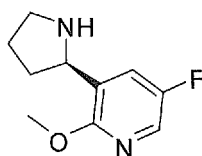
Tabla 1

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> del ensayo enzimático Elisa de TrkA	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión a TrkA
1	A	A
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A

Ejemplo n.º	Cl <sub>50</sub> del ensayo enzimático Elisa de TrkA	Cl <sub>50</sub> del ensayo de unión a TrkA
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	
13	A	
16	A	A
17	A	
18	A	A
19	A	A
20	A	A
32		A
33		A
34		A
35		A
36		A
37		A
40		A
41		A
41-B		B <sup>1</sup>
42		A
42-B		B <sup>1</sup>
43		A
43-B		B <sup>1</sup>
44		A
44-B		A <sup>1</sup>
45 Diastereómero 1		A <sup>1</sup>
45 Diastereómero 2		A <sup>1</sup>

<sup>1</sup>El compuesto puede haberse aislado junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros, cuyo isómero o isómeros adicionales se cree que constituyen ≤1,5 % de la cantidad aislada total.

## Preparación A



5

(R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

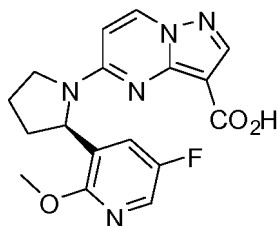
10 Etapa A: Preparación de 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo: Una solución de pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,09 ml, 23,4 mmol) y (-)-esparteína (6,44 ml, 28,0 mmol) en MTBE (50 ml) se enfrió a -78 °C y *sec*-BuLi (20 ml, 28,0 mmol), 1,4 M en ciclohexano) se introdujo gota a gota mediante una cánula, manteniendo la temperatura interna bajo -78 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78 °C, seguido de

la adición gota a gota de una solución de  $ZnCl_2$  (21,0 ml, 21,0 mmol, 1 M en  $Et_2O$ ) con agitación rápida, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $-65\text{ }^\circ\text{C}$ . La suspensión ligera resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó secuencialmente en una porción con 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (5,05 g, 24,5 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (0,262 g, 1,17 mmol) y  $t-Bu_3P-HBF_4$  (0,407 g, 1,40 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió  $NH_4OH$  concentrado (1 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con  $Et_2O$ . La capa orgánica se filtró y se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 5 %/hexanos para dar el producto 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (4,34 g, rendimiento del 63 %).

Etapa B: Preparación de (*R*)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina: Una solución en DCM (12 ml) de TFA (11,3 ml, 146 mmol) se añadió a 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (4,33 g, 14,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se concentró, se recogió en EtOAc, y después se lavó con  $NaHCO_3$  y salmuera. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró, y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con  $NH_3$  al 1-2 % 7 N-MeOH/DCM para proporcionar (*R*)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina en forma de un líquido (1,40 g, rendimiento del 49 %).

El exceso enantiomérico (% de e.e.) de (*R*)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina se determinó como se indica a continuación: A una solución en propan-2-ol de una pequeña cantidad de ((*R*)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina se le añadió un exceso de N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina amida (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se analizó por HPLC (columna YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm 3  $\mu\text{m}$  120 Å; fase móvil: 5-95 % de disolvente B en A; disolvente A:  $H_2O/IPA$  al 1 %/acetato amónico 10 mM, y el disolvente B: ACN/IPA al 1 %/acetato amónico 10 mM; caudal: 2 ml/min). El exceso enantiomérico se determinó a partir de las áreas pico de los dos derivados diastereoméricos formados. El % de e.e. del producto se determina que es  $>93\%$ .

#### Preparación B



#### Ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo: A una mezcla de 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (25,0 g, 161 mmol) y 3-etoxiacrilato de (*E*)-etilo (35,8 ml, 242 mmol) en DMF (537 ml) se le añadió carbonato de cesio (78,7 g, 242 mmol), y la reacción se calentó a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se acidificó con ácido acético a pH 4. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Para recuperar más cantidad de producto, el filtrado se concentró, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con  $H_2O$  (5 x 200 ml). El precipitado resultante en la capa de EtOAc se filtró y se lavó con agua y EtOAc para obtener un segundo producto en lotes. Los dos lotes de producto se combinaron y se secaron a presión reducida para proporcionar 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (33,3 g, rendimiento del 100 %). MS (apci)  $m/z = 206,2$  (M-H).

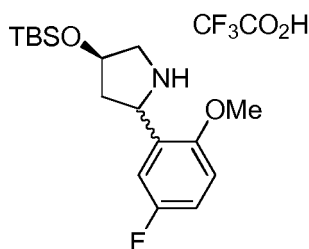
Etapa B: Preparación de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo: Se suspendió 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (22,7 g, 110 mmol) en tricloruro de fosforilo (100 ml) y se calentó a reflujo. Después de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró para retirar el exceso de  $POCl_3$ . El residuo se diluyó en DCM (100 ml) y se añadió lentamente a un matraz que contenía hielo-agua. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (24,2 g, rendimiento del 97,6 %). MS (apci)  $m/z = 225,9$  (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo: Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,75 g, 3,32 mmol), (*R*)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina (Preparación A, 0,984 g, 3,66 mmol), DIEA (2,32 ml, 13,3 mmol) y *n*-butanol (1,11 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera y  $NaHCO_3$  sat. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color naranja oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con EtOAc al 50-80 %/hexanos para proporcionar 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-

il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo (0,72 g, rendimiento del 56,2 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo. MS (apci)  $m/z = 386,0$  (M+H).

5 Etapa D: Preparación de ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: A una suspensión de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo (0,72 g, 1,868 mmol) en MeOH (9,34 ml) se le añadió LiOH (1 N, 3,74 ml, 3,74 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó en agua. Después de la acidificación con ácido cítrico, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,67 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (apci)  $m/z = 357,9$  (M+H).

Preparación C



15

2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina

Las etapas A-D siguieron el procedimiento notificado por H. Imamura, et al. en Tetrahedron, 2000, 56, 7705.

20

Etapa A: Preparación de (*R*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-ona: A una suspensión de (*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (adquirida en Asta Tech o Aldrich) (5,030 g, 48,26 mmol) en DMF (24 ml) a 0 °C se le añadió TBDMS-Cl (7,637 g, 50,67 mmol) seguido de imidazol (4,978 g, 72,39 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se vertió en 100 ml de agua con agitación. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para proporcionar (*R*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-ona (10,14 g, rendimiento del 97,56 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

25

Etapa B: Preparación de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo: A una solución de (*R*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-ona (10,14 g, 47,08 mmol) en MeCN (16 ml) a 0 °C se le añadió secuencialmente DMAP (3,221 g, 26,37 mmol), TEA (3,957 ml, 28,25 mmol) y  $Boc_2O$  (11,49 g, 52,65 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (2 x 50 ml), NaOH acuoso 1 N (50 ml), y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (13,62 g, rendimiento del 91,69 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,39 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (d, 6H).

30

35

Etapa C: Preparación de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de (*R*)-terc-butilo: A una solución de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (6,00 g, 19,0 mmol) en THF (36 ml) a 0 °C se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de (5-fluoro-2-metoxifenil)magnesio en THF (50,0 ml, 25,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se trató con MeOH (60 ml) y  $NaBH_4$  (0,966 g, 25,2 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos más, la mezcla de reacción se vertió en  $NH_4Cl$  acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-2 %/DCM para proporcionar 2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de (*R*)-terc-butilo (que se asumió que era una mezcla de los isómeros syn y anti), (4,81 g, rendimiento del 57,0 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,20 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,29 (m, 2H), 1,71-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,93 (d, 9H), 0,11-0,14 (m, 6H).

40

45

50

Etapa D: Preparación de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo: A una solución de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de (*R*)-terc-butilo (4,810 g, 10,84 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (108 ml) a -60 °C se le añadió TEA (4,534 ml, 32,53 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,9231 ml, 11,93 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente a -5 °C y se vertió en una mezcla de hielo y  $NaHCO_3$  acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo

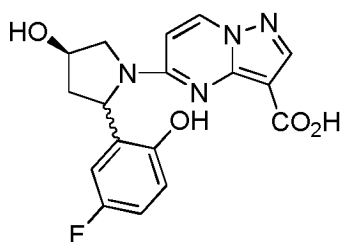
55

con MeOH al 2-10 %/DCM para proporcionar 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (se asumió que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans*; 2,648 g, rendimiento del 57,38 %). LC/MS (ES+APCI)  $m/z = 326,1$  (M+H-Boc).

- 5 Etapa E: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina: A una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (2,648 g, 6,222 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 ml) a 0 °C se le añadió TFA (9,3 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se destiló azeotrópicamente con tolueno-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) y se secó a presión reducida para proporcionar
- 10 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (se asumió que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans*; 2,92 g, rendimiento del 106,8 %), que se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS (ES+APCI)  $m/z = 326,3$  (M+H).

Preparación D

15



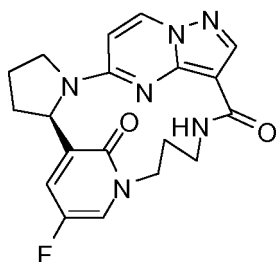
Ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 20 Etapa A: Preparación de 5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo: A una suspensión de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,483 mmol) y reactivo BOP (0,320 g, 0,724 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se le añadió secuencialmente una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (Preparación C; 0,167 g, 0,483 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,420 ml, 2,41 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. La fase de salmuera se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/Hexanos para proporcionar
- 25 5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) (0,0487 g, rendimiento del 19,6 %). LC/MS (ES+APCI)  $m/z = 515,2$  (M+H).

- 30 Etapa B: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo: A una solución de 5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo (en forma de una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*) (0,0487 g, 0,0946 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se le añadió TBAF 1 M en THF (0,104 ml, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo en bruto (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*; 37,9 mg, rendimiento del 100 %). LC/MS (ES+APCI)  $m/z = 401,1$  (M+H).

- 35 Etapa C: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo: A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*; 0,0379 g, 0,0947 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a 0 °C se le añadió BBr<sub>3</sub> 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,473 ml, 0,473 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 25 horas, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 5-6. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de ácido
- 45 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) y 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (*R*)-etilo (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*). La mezcla se disolvió en MeOH-THF (0,25 ml/0,75 ml) y se trató con LiOH acuoso 1 N (0,474 ml, 0,474 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH de 3 a 4 con HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido
- 50 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico en bruto (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*; 33,9 mg, rendimiento del 100 %). LC/MS (ES+APCI)  $m/z = 357,1$  (M+H).

## Ejemplo 1



5 (6R)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

10 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-1-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (Preparación B, Etapa C; 0,92 g, 2,39 mmol) y ácido acético (5,73 g, 95,5 mmol) se le añadió HBr (4,4 ml, 23,9 mmol, 33 % en ácido acético). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 3 %/DCM para producir el producto deseado (0,605 g, rendimiento del 68 %). MS (apci) m/z = 372,0 (M+H).

20 Etapa B: Preparación de 5-(2-(1-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una suspensión en DMF (5 ml) de 5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,20 g, 0,54 mmol) se le añadió LiH (6,8 mg, 0,81 mmol) a 0 °C, seguido en primer lugar de agitación durante 20 minutos, y después adición de una solución en DMF (1 ml) de 2-(3-bromopropil)isindolina-1,3-diona (0,29 g, 1,1 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se interrumpió con hielo-agua (30 ml) y el producto acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 2 %/DCM para producir el producto deseado (0,2 g, rendimiento del 66 %). MS (apci) m/z = 559,0 (M+H).

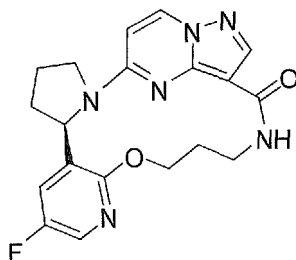
30 Etapa C: Preparación de 5-(2-(1-(3-aminopropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una solución de 5-(2-(1-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,20 g, 0,36 mmol) en 1:1 de MeOH/THF (12 ml) se le añadió hidrazina-H<sub>2</sub>O (0,18 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (0,11 g, rendimiento del 72 %). MS (apci) m/z = 429,0 (M+H).

40 Etapa D: Preparación de ácido (R)-5-(2-(1-(3-aminopropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: A una solución de 5-(2-(1-(3-aminopropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,11 g, 0,26 mmol) en 3:1 de THF/MeOH (8 ml) se le añadió LiOH (1 N, 1,5 ml, 1,5 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se trató con MeOH, se acidificó con HCl 1 N (1,5 ml) y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,1 g, rendimiento del 100 %). MS (apci) m/z = 401,1 (M+H).

50 Etapa E: Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona: A una solución de ácido (R)-5-(2-(1-(3-aminopropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (95 mg, 0,24 mmol) en 1:2 de DMF/DCM (9 ml) se le añadió EDCI (0,14 g, 0,71 mmol) seguido de HOBT (96 mg, 0,71 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió TEA (0,099 ml, 0,71 mmol) y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 4 %/DCM para producir el producto del título (35 mg, rendimiento del 39 %). MS (apci) m/z = 383,2 (M+H).



## Ejemplo 3



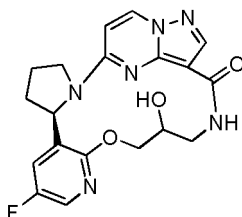
5 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

10 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A una suspensión en DMF (2 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B, 250 mg, 0,700 mmol) y HATU (319 mg, 0,840 mmol) enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota 3-aminopropan-1-ol (0,0642 ml, 0,840 mmol), dando como resultado una solución de color amarillento transparente. Después de la adición gota a gota de DIEA (0,366 ml, 2,10 mmol), el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4, columna C-18 25+M, acetonitrilo del 0 al 54 %/agua), para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (200 mg, rendimiento del 69 %). MS (apci) m/z = 415,1 (M+H).

20 Etapa B: Preparación de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Una mezcla de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (20 mg, 0,0483 mmol) en HCl (dioxano 4 N, 1,2 ml, 4,83 mmol) se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con éter, y se filtró, para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color beige, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (22 mg, rendimiento del 106 %). MS (apci) m/z = 419,1 (M+H).

25 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una suspensión en DMF (1 ml) de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (5 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mg, 0,06 mmol) se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 5 al 60 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2 mg, rendimiento del 44 %). MS (apci) m/z = 383,3 (M+H).

## Ejemplo 4



35 (6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

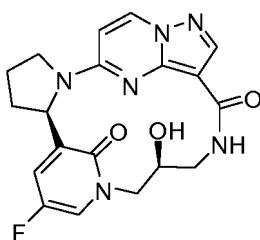
40 Etapa A: Preparación de N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Una mezcla de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B, 250 mg, 0,700 mmol) y HATU (319 mg, 0,840 mmol) en 1:1 de DMF/DMSO (2 ml) se enfrió a 0 °C, seguido en primer lugar de una adición gota a gota de 3-aminopropano-1,2-diol (76,5 mg, 0,840 mmol) y después más cantidad de DIEA (366 µl, 2,10 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos, y después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho C-18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 5 al 50 %/agua), para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (295 mg, rendimiento del 98 %). MS (apci) m/z = 431,1 (M+H).

50 Etapa B: Preparación de N-(3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Una mezcla de N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-

il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol) y HCl (4 N, dioxano, 5,8 ml) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 85 °C durante una noche. Después de decantar la solución transparente, el producto en bruto se obtuvo en forma de un residuo oleoso de color parduzco, que se secó al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 435,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una suspensión de *N*-(3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (375 mg, 1,15 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 5 al 50 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

Ejemplo 5

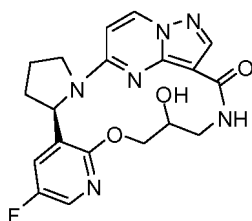


(6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

Etapa A: Preparación de clorhidrato de *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, Etapas A-B, sustituyendo 3-aminopropan-1-ol en la Etapa A por (*S*)-3-aminopropano-1,2-diol. MS (apci) m/z = 435,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de (6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23\7.9J7(24\18.21-hexaeno-16,25-diona: Una suspensión de clorhidrato de *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (40 mg, 0,085 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 0,42 mmol) en DMF (0,8 ml) se calentó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 40 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (4 mg, rendimiento del 12 %). MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

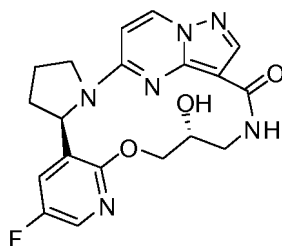
Ejemplo 6



(6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5 y se aisló en forma de un subproducto en la Etapa B. Se encontró que integridad enantiomérica del centro quiral donde el grupo HO reside se había erosionado inesperadamente (la relación R/S era de aproximadamente 10:7) en el producto aislado final (6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona, que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 15 %) por cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 50 %/agua). MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

## Ejemplo 7



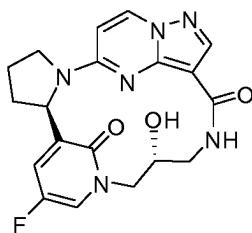
5 (6R,15R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

10 Etapa A: Preparación de N-((R)-3-cloro-2--hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, Etapas A-B, sustituyendo 3-aminopropan-1-ol en la Etapa A por (R)-3-aminopropano-1,2-diol. MS (apci) m/z = 435,0 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de (6R,15R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una suspensión de N-((R)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (30 mg, 0,069 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112 mg, 0,34 mmol) en DMF (0,7 ml) se calentó a 85 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 50 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 36 %). A diferencia del Ejemplo 6, no se observó erosión de la integridad enantiomérica del centro quiral donde el grupo HO reside para este producto final. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

20

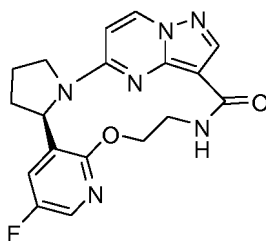
## Ejemplo 8



25 (6R,13R)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacos-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

30 Se obtuvo en forma de un subproducto del Ejemplo 7, Etapa B y se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,2 mg, rendimiento del 4 %) por cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 44 %/agua) del material en bruto del Ejemplo 7, Etapa B. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

## Ejemplo 9



35 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacos-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

40 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A una suspensión en DMF (1 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B, 100 mg, 0,28 mmol) y HATU (128 mg, 0,336 mmol) se le añadió DIEA (0,146 ml, 0,840 mmol) a temperatura ambiente, seguido de una solución de 2-aminoetanol (20,5 mg,

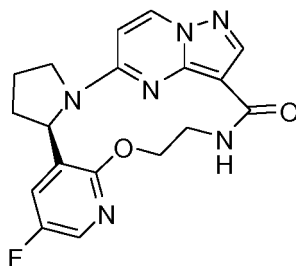
0,336 mmol) en una cantidad mínima de DMF gota a gota a 0 °C. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo del 0 al 70 %/agua) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (95 mg, rendimiento del 85 %). MS (apci pos) m/z = 401,1 (M+H).

5 Etapa B: Preparación de (R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (77 mg, 0,192 mmol) en un tubo de reacción a presión se cargó hidrogenocloruro (dioxano 4 N, 4,8 ml, 19,2 mmol) y la suspensión de color blanco resultante se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se decantó para producir el producto en bruto en forma de un residuo oleoso de color parduzco, que se secó al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 405,0 (M+H).

15 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona: Una suspensión de (R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (78 mg, 0,19 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (314 mg, 0,96 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 85 °C durante 30 minutos. Después de la filtración a través de un papel de GF/F, la reacción se diluyó con agua (40 ml) y NH<sub>4</sub>Cl (saturado, 5 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 73 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, rendimiento del 24 %). MS (apci) m/z = 369,2 (M+H).

#### Ejemplo 10

25



30 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexaazapentaciclo[18.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>23,27</sup>]heptacosa-1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona

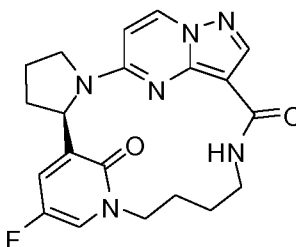
Etapa A: Preparación de (R)-N-(4-clorobutil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, Etapas A-B, sustituyendo 3-aminopropan-1-ol en la Etapa A por 4-aminobutan-1-ol. MS (apci) m/z = 433,0 (M+H).

35 Etapa B: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexaazapentaciclo-[18.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>23,27</sup>]heptacosa-1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida por (R)-N-(4-clorobutil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida en la Etapa C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 80 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 44 %). MS (apci pos) m/z = 397,2 (M+H).

40

#### Ejemplo 11

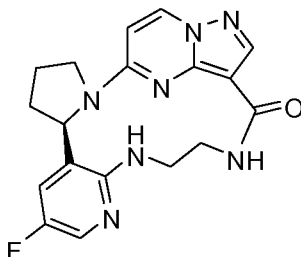
45



(6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(24),7,9,18(25),19,22-hexaeno-17,26-diona

- 5 Se obtuvo en forma de un subproducto en el Ejemplo 10, Etapa B y se aisló un sólido de color blanco (4 mg, 6 %) tras la purificación del material en bruto del Ejemplo 10, Etapa B por cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 0 al 50 %/agua). MS (apci) m/z = 397,2 (M+H).

Ejemplo 12



10

(6R)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>26</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

- 15 Etapa A: Preparación de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Una solución de pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 ml, 5,70 mmol) y (-)-esparteína (1,31 ml, 5,70 mmol) en MTBE anhidro (30 ml) se enfrió en primer lugar a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de sec-butil litio (4,07 ml, 1,4 M, 5,70 mmol) durante 15 minutos con una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -75 °C. La solución de color amarillento pálido se agitó a -78 °C durante 3 horas antes de tratarse gota a gota con cloruro de cinc (3,80 ml, 1,0 M, 3,80 mmol) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -73 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se puso en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. En este punto, estaba presente una gran cantidad de precipitado de color blanco. La mezcla se trató con 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (1,00 g, 4,75 mmol) en MTBE (5 ml), seguido de la adición de acetato de paladio (53 mg, 0,24 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfina (83 mg, 0,28 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche hasta alcanzar la finalización. La mezcla se trató con NH<sub>4</sub>OH (1 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de papel de GF/F, lavando con MTBE. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10 % (30 ml) y la capa acuosa se lavó de nuevo con MTBE (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillento oscuro. Este material en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de 50 g Biotage SNAP eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,5 g, rendimiento del 35 %). MS (apci) m/z = 201,1 (M+H-Boc).
- 20
- 25
- 30

- Etapa B: Preparación de diclorhidrato de (R)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina: A una solución en dioxano (5 ml) de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (500 mg, 1,66 mmol) se le añadió HCl (4 N dioxano, 20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se trató con Et<sub>2</sub>O, después se secó al vacío, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,36 g, rendimiento del 80 %). MS (apci) m/z = 201,1 (M+H). El exceso enantiomérico (% de e.e.) del producto se determinó que era >92 % de acuerdo con el método descrito en la Preparación A.
- 35

- Etapa C: Preparación de 5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una solución de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A, 275 mg, 1,33 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (646 mg, 1,46 mmol). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos antes de añadir DIEA (1,16 ml, 6,6 mmol), seguido de la adición de diclorhidrato de (R)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina (363 mg, 1,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta alcanzar la finalización. La mezcla se repartió entre ácido cítrico al 10 % (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma de color naranja. El material en bruto se purificó en un cartucho de sílice de 25 g Biotage SNAP eluyendo con MeOH al 1 %/DCM para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color crema (0,35 g, rendimiento del 68 %). MS (apci) m/z = 390,0 (M+H).
- 40
- 45
- 50

- Etapa D: Preparación de 5-(2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: Una mezcla de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (7,05 mg, 0,00770 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mg, 0,385 mmol), *rac*-Binap (19,2 mg, 0,0308 mmol), 5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (50 mg, 0,128 mmol) y 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo (24,7 mg, 0,154 mmol) en tolueno desgasificado (1 ml) se purgó en primer lugar con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se sometió a
- 55

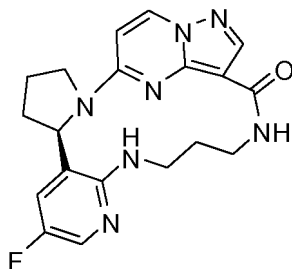
irradiación por microondas (120 °C) durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). El producto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho C18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 5 al 70 %/agua) para producir el producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco (38 mg, rendimiento del 58 %). MS (apci) m/z = 514,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de ácido (R)-5-(2-(2-(2-(*tert*-butoxicarbonilcarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: A una solución de 5-(2-(2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (38 mg, 0,074 mmol) en THF/MeOH/agua (2:2:1,0,7 ml) se le añadió LiOH-H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,22 mmol) seguido de agitación a 50 °C durante 18 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo de reacción se recogió en agua (0,5 ml), y se acidificó con HCl 1 N (0,22 ml) a pH 3. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el producto deseado, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional, suponiendo una conversión cuantitativa. MS (apci) m/z = 486,0 (M+H).

Etapa F: Preparación de clorhidrato del ácido (R)-5-(2-(2-(2-aminoetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: Una solución de ácido (R)-5-(2-(2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (31 mg, 0,064 mmol) en HCl (dioxano 4 N, 798 µl) y TFA (DCM al 50 %, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse y secarse a alto vacío para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional, suponiendo una conversión cuantitativa. MS (apci) m/z = 386,1 (M+H).

Etapa G: Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo-[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona: A una solución en DMF (3 ml) de ácido (R)-5-(2-(2-(2-aminoetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (25 mg, 0,065 mmol) se le añadió en primer lugar HATU (29 mg, 0,077 mmol), seguido de agitación de cinco minutos y después una adición gota a gota de DIEA (56 µl, 0,32 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho C18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo/agua del 5 al 45 %), para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, rendimiento del 30 %). MS (apci) m/z = 368,2 (M+H).

Ejemplo 13

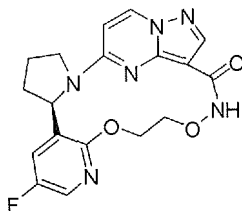


(6R)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

Etapa A: Preparación de 5-(2-(2-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 12, Etapas D, sustituyendo 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo con 3-aminopropilcarbamato de *tert*-butilo. LC/MS (APCI+) m/z 528,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 12, Etapas E-G, en tres etapas, a partir de 5-(2-(2-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo obtenido anteriormente. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho C-18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 5 al 50 %/agua), para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 44 %). MS (apci pos) m/z = 382,2 (M+H).

## Ejemplo 16



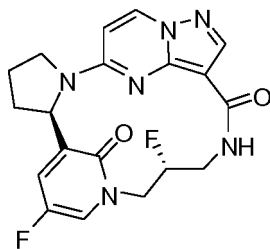
5 (6R)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

Etapa A: Preparación de (R)-N-(2-bromoetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A una mezcla de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B, 100 mg, 0,280 mmol) y HATU (128 mg, 0,336 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió en una porción DIEA (0,146 ml, 0,840 mmol), seguido de bromhidrato de O-(2-bromoetil)hidroxilamina (74,2 mg, 0,336 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa (C-18 25+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo del 5 al 67 %/agua) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (91 mg, rendimiento del 68 %). MS (apci) m/z = 479,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de (R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Una mezcla de (R)-N-(2-bromoetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (70 mg, 0,146 mmol) y HCl (dioxano 4 N, 3,65 ml, 14,6 mmol) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con MeOH, se concentró y se secó a alto vacío para obtener el producto deseado que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional, suponiendo una conversión cuantitativa.

Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacos-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una mezcla de (R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (60 mg, 0,14 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (232 mg, 0,71 mmol) en DMF (1,4 ml) se calentó a 90 °C durante 20 minutos hasta llegar a la finalización. La mezcla de reacción se filtró (papel de GF/F), se diluyó con agua (10 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4 C18 12+M, acetonitrilo/agua del 5 al 55 %) para producir una mezcla del producto final deseado e impurezas. Esta mezcla se purificó de nuevo por TLC preparativa (MeOH al 10 %/DCM) para producir el producto del título puro en forma de un sólido de color blanco (1 mg, rendimiento del 1 %). MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

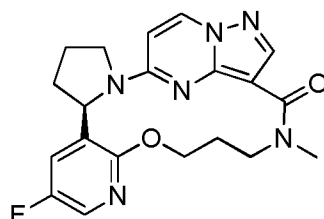
## 35 Ejemplo 17



40 (6R,13R)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacos-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

Una solución de (6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacos-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona (Ejemplo 5; 10 mg, 0,0251 mmol) en un disolvente de mezcla de DCM (0,3 ml) y 3 gotas de DMSO se trató con trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (7,87 µl, 0,0427 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de una solución en DCM (0,1 ml) de etanol (0,231 mg, 0,00502 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con DCM, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho C18 12+M del sistema Biotage SP4, acetonitrilo/agua del 5 al 50 %) para dar el producto del título en forma de un sólido de color beige (1,3 mg, rendimiento del 12 %). MS (apci) m/z = 401,2 (M+H).

## Ejemplo 18



5 (6R)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

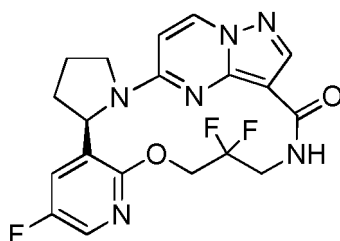
10 Etapa A: Preparación de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B, 200 mg, 0,56 mmol) y clorhidrato de 3-cloro-N-metilpropan-1-amina (177 mg, 1,23 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió N-metilmorfolina (0,25 ml, 2,30 mmol) seguido de HATU (234 mg, 0,616 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), y se extrajo EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo del 5 al 60 %/agua para producir el producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco (129 mg, rendimiento del 52 %). MS (apci) m/z = 447,0 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)olidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: Una mezcla de HCl (dioxano 4 N, 4 ml, 16,0 mmol) y (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (100 mg, 0,224 mmol) se cerró herméticamente en un tubo a presión y se calentó a 90 °C durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se concentró para producir el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (145 mg, rendimiento del 150 %). MS (apci) m/z = 433,0 (M+H).

20 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una mezcla de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (188 mg, 0,58 mmol) en DMF (12 ml) se calentó a 90 °C durante 15 minutos para llegar a la finalización. La mezcla de reacción se filtró, se aclaró con DMF, y se concentró. El material en bruto se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo del 5 al 60 %/agua para producir el producto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (17 mg, rendimiento del 36 %). MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

## Ejemplo 19

35



40 (6R)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

45 Etapa A: Preparación de clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol: A una solución de benzaldehído (4,50 g, 42,4 mmol) en EtOH (12 ml) se le añadió en varias porciones amonio acuoso (4,01 g, 65,9 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió (S)-2-(clorometil)oxirano (3,81 g, 41,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 35-40 °C con un manto de calentamiento durante 6 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró hasta 5 ml y se añadió tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 36 °C y se añadieron lentamente una solución de HCl concentrado (6,09 g, 61,8 mmol) y agua (5,9 ml) durante 5 minutos para mantener un intervalo de temperatura de reacción interna de 36-41 °C. La mezcla bifásica se calentó a 42-45 °C durante 3 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml). Las fases acuosas se combinaron y se añadió etanol (10 ml). La mezcla se concentró to 10 ml, y se añadió etanol (6 x 10 ml), con concentración después de cada adición. Después de la última etapa de concentración, la suspensión se calentó a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente, y después

50



se puso a -20 °C durante 18 horas. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol frío, y se secó al vacío, para proporcionar el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco (3,58 g, rendimiento del 60 %). <sup>1</sup>H RMN (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 8,14 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 1H).

5 Etapa B: Preparación de *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo clorhidrato de (*S*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (98,1 mg, 0,672 mmol) por clorhidrato de 3-cloro-*N*-metilpropan-1-amina en la Etapa A. MS (apci) *m/z* = 448,9 (M+H).

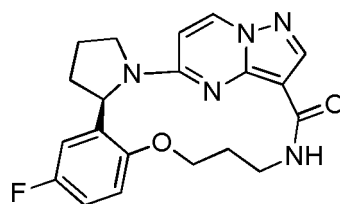
10 Etapa C: Preparación de (*R*)-*N*-(3-cloro-2-oxopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida: A una solución de *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (180 mg, 0,401 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió peryodinano de DessMartin (204 mg, 0,481 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo del 5 al 60 %/agua para producir el producto deseado en forma de un sólido espumoso de color blanco (114 mg, rendimiento del 64 %). MS (apci) *m/z* = 447,0 (M+H).

20 Etapa D: Preparación de (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida: A una solución de (*R*)-*N*-(3-cloro-2-oxopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (114 mg, 0,255 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió Deoxofluor (0,103 ml, 0,561 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml), se diluyó con DCM (5 ml), y se agitó durante 30 minutos. Después de la separación en fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo del 5 al 60 %/agua para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (59 mg, rendimiento del 49 %). MS (apci) *m/z* = 469,0 (M+H).

25 Etapa E: Preparación de (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida: Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida por (*R*)-*N*-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida en la Etapa B. MS (apci) *m/z* = 455,0 (M+H).

30 Etapa F: Preparación de (6*R*)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Se preparó de acuerdo con el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida por (*R*)-*N*-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida en la Etapa C, y calentamiento a 110 °C durante 5 horas, para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (6 mg, rendimiento del 11 %). MS (apci) *m/z* = 419,3 (M+H).

40 Ejemplo 20



45 (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

50 Etapa A: Preparación de 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo. Este compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en la Preparación A, sustituyendo 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina por 2-bromo-4-fluorofenilo acetato en la Etapa A (3,2 g, rendimiento del 40 %). MS (apci) *m/z* = 182,1 (M+H - Boc).

55 Etapa B: Preparación de clorhidrato de (*R*)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol: A una solución de 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (3,2 g, 11,4 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HCl (4 N dioxano, 5,69 ml, 22,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se concentró, y el precipitado resultante se recogió en DCM (15 ml) y se filtró para proporcionar clorhidrato de (*R*)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol (1,85 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color beige. MS (apci) *m/z* = 182,1 (M+H).

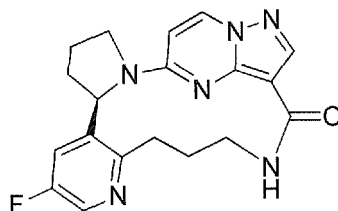
Etapa C: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: Se preparó de acuerdo con el método descrito en la Preparación B, sustituyendo clorhidrato de (R)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol por (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina en la Etapa C. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo al 0-65 %/H<sub>2</sub>O) para producir el producto puro (686 mg, rendimiento del 80 %). MS (apci) m/z = 371,0 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-(2-(2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: Una suspensión de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (280 mg, 0,756 mmol), 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona (263 mg, 0,983 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 0,756 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo al 5-80 %/H<sub>2</sub>O) para proporcionar 5-(2-(2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (202 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un aceite transparente. MS (apci) m/z = 558,0 (M+H).

Etapa E: Preparación de 5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: Se combinaron 5-(2-(2-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (200 mg, 0,359 mmol) e hidrazina monohidrato (115 mg, 3,59 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) en un recipiente cerrado herméticamente y se calentó a 60 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró, seguido de la adición de NaOH (1 N, 2 ml). La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (110 mg, rendimiento del 72 %). MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Etapa F: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona. Se combinaron 5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (10 mg, 0,023 mmol) y DIEA (8,1 µl, 0,047 mmol) en EtOH seco (0,1 ml) en un recipiente cerrado herméticamente y se calentó a 200 °C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo al 0-70 %/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg, rendimiento del 50 %). MS (apci) m/z = 382,2 (M+H).

Ejemplo 32



(6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

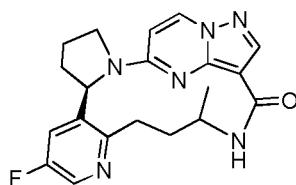
Etapa A: Preparación de 5-(2-(2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: Se añadió 5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 12, Etapa C; 153 mg, 0,392 mmol) en DMF (2 ml) prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (122 mg, 0,785 mmol), yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,0578 mmol), trifetilfosfina (82,4 mg, 0,314 mmol), cloruro de di-trifenilfosfina de paladio (II) (116 mg, 0,165 mmol), y diisopropilamina (99,3 mg, 0,981 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 8 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 33 %/Hexanos para proporcionar el producto final mezclado con Ph<sub>3</sub>P (160 mg, rendimiento del 80,2 %). MS (apci) m/z = 508,9 (M+H).

Etapa B: Preparación de 5-(2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A 5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-inil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (160 mg, 0,315 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió dihidroxipaladio (101 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 6 horas, después se filtró a través de una capa de Celite® y se lavó con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró y el residuo resultante se trató con HCl 4 M en dioxano (3 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la solución se concentró para proporcionar el producto en forma de una sal HCl (140 mg, rendimiento del 108 %). MS (apci) m/z = 413,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de ácido (R)-5-(2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: A 5-(2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato clorhidrato de (R)-etilo (160 mg, 0,356 mmol) en THF/MeOH (2 ml/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,1 ml, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas, después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml), después se neutralizó con HCl (1 M) a pH = 4. La solución acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto orgánico se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en bruto (16,0 mg, rendimiento del 11,7 %). MS (apci) m/z = 385,0 (M+H).

10 Etapa D: Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
 15 1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona: A ácido (R)-5-(2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (16 mg, 0,042 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (63 mg, 0,17 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (22 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice usando EtOAc al 100 % para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, rendimiento del 39 %). MS (apci) m/z = 367,3 (M+H).

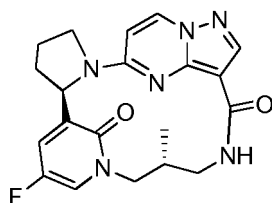
Ejemplo 33



20 (6R)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
 25 1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 37, sustituyendo 2-metilbut-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo con but-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo en la Etapa B para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. MS (apci) m/z = 381,2 (M+H).

Ejemplo 34



30 (6R,13R)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo [15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-  
 35 1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

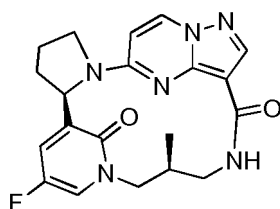
Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo: A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B; 5,01 g, 14,0 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> (8,41 ml, 16,8 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se interrumpió con 1 ml de ácido acético. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío para dar el éster metílico en bruto. Al éster metílico en bruto se le añadió HCl 4 N en dioxano (100 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en bruto (4,67 g, rendimiento del 93,2 %). MS (apci) m/z = 357,9 (M+H).

Etapa B: Preparación de 5-((R)-2-(1-((S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo: A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo (202 mg, 0,565 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro de litio (22,5 mg, 2,83 mmol) y (R)-2-(3-bromo-2-metilpropil)isoidolina-1,3-diona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Euro. J. Med. Chem. 2000, 147-156) (239 mg, 0,848 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 66 %/Hexanos para proporcionar el producto (110 mg, rendimiento del 34,8 %). MS (apci) m/z = 559,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-((*R*)-2-(1-((*R*)-3-amino-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo: A una solución de 5-((*R*)-2-(1-((*S*)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,197 mmol) en MeOH/THF (3 ml/3 ml) se le añadió hidrazina (31,6 mg, 0,985 mmol). La reacción se agitó durante 14 horas a 50 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml), agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 10:1:0,1 de EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH para dar el producto deseado (65 mg, rendimiento del 77 %). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Etapa D: Preparación de (6*R*,13*R*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona: A una solución de 5-((*R*)-2-(1-((*R*)-3-amino-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxilato de metilo (65 mg, 0,15 mmol) en THF/MeOH (6 ml/2 ml) se le añadió hidróxido de litio (455 µl, 0,91 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, después se interrumpió con hidrogenocloruro (910 µl, 0,91 mmol). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Al residuo en bruto resultante se le añadieron DMF (10 ml), HATU (115 mg, 0,30 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (78 mg, 0,61 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 10 %/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, rendimiento del 10 %). MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

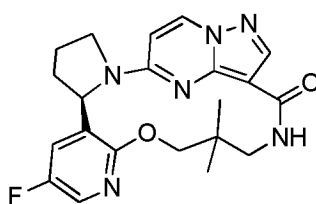
Ejemplo 35



(6*R*,13*S*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo [15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34, sustituyendo (*S*)-2-(3-bromo-2-metilpropil)isoindolina-1,3-diona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Euro. J. Med. Chem. 2000, 147-156) por (*R*)-2-(3-bromo-2-metilpropil)isoindolina-1,3-diona en la Etapa B. MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

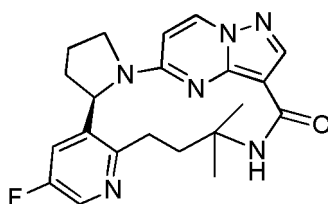
Ejemplo 36



(6*R*)-9-fluoro-15,15-dimetil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3, sustituyendo 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol durante 3-aminopropan-1-ol en la Etapa A. MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Ejemplo 37



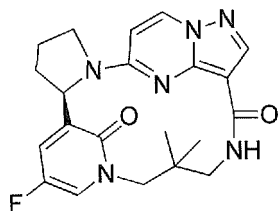
(6R)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo [16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

5 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil-sulfonilo)piridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo: A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo (preparado de acuerdo con Ejemplo 34, Etapa A; 2,31 g, 6,46 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (2,54 g, 7,11 mmol) y trietilamina (0,785 g, 7,76 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 33 %/Hexanos para proporcionar el producto deseado (2,36 g, rendimiento del 74,6 %). MS (apci) m/z = 490,0 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo: A 5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometilsulfonilo)piridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo (503 mg, 1,03 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 2-metilbut-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (377 mg, 2,06 mmol), yoduro de cobre (I) (39,1 mg, 0,206 mmol), cloruro de difenilfosfina paladio (II) (144 mg, 0,206 mmol), diisopropilamina (260 mg, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 66 %/Hexanos para dar 5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbut-1-inil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo mezclado con Ph<sub>3</sub>P, que se hidrogenó inmediatamente usando dihidroxipaladio sobre carbono (200 mg, 0,285 mmol) en MeOH (20 ml) en un globo de H<sub>2</sub> durante 15 horas. Después de la filtración a través de una capa de Celite® y lavado con MeOH, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 66 %/Hexanos para proporcionar el producto (166 mg, rendimiento del 30,7 %). MS (apci) m/z = 527,1 (M+H).

25 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo [16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona: A 5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo (166 mg, 0,315 mmol) en THF/MeOH (3 ml/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (946 µl, 1,89 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se secó a presión reducida y se añadió HCl (4 ml, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, después el disolvente se retiró y el residuo se secó a alto vacío durante dos horas. Después, al residuo se le añadieron DMF (8 ml), HOBT-H<sub>2</sub>O (96,5 mg, 0,630 mmol), EDCI (121 mg, 0,630 mmol) y trietilamina (159 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 18 horas, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con MeOH al 5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título (60,0 mg, rendimiento del 48,3 %). MS (apci) m/z = 395,1 (M+H).

Ejemplo 40



40 (6R)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo [15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

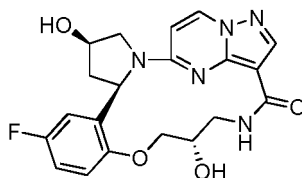
45 Etapa A: Preparación de bromhidrato de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-amina: Una mezcla de 2-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)isoindolina-1,3-diona (1,00 g, 3,38 mmol) en HBr acuoso al 48 % (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos formados se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) seguido de acetonitrilo hasta que se formaron los sólidos. El material en bruto se trituró con éter y se secó a presión reducida para proporcionar bromhidrato de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-amina (0,816 g, 3,07 mmol, rendimiento del 91,0 %) (confirmado por <sup>1</sup>H RMN y posAPCI-MS). El producto aislado se usó directamente sin purificación adicional.

55 Etapa B: Preparación de (R)-N-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A una solución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación B; 150 mg, 0,420 mmol), EDCI (88,5 mg, 0,462 mmol) y HOBT-H<sub>2</sub>O (70,7 mg, 0,462 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió bromhidrato de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-amina (124 mg, 0,504 mmol) seguido de trietilamina (55,2 mg, 0,546 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc

al 50 %/Hexanos para proporcionar (*R*)-*N*-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (180 mg), a la que se le añadió HCl (5 ml, 4 M en dioxano). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con Hexanos al 20 %/EtOAc para proporcionar el

5 Etapa C: Preparación de (6*R*)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona: A una solución de (*R*)-*N*-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (30 mg, 0,061 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota 2-metilpropan-2-olato potásico (153 µl, 0,15 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 10 %/DCM para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 60 %). MS (apci) *m/z* = 411,0 (M+H).

15 Ejemplo 41

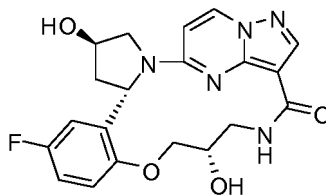


20 (4*R*,6*R*,15*S*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

25 Etapa A: Preparación de *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida: A una suspensión de ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico (Preparación D; 0,0339 g, 0,0946 mmol) y HATU (0,0540 g, 0,142 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de (*S*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (Ejemplo 19, Etapa A; 0,0155 g, 0,142 mmol; preparado de acuerdo con el método descrito en Org. Process Res. Dev. 2003, vol. 7, pág. 533) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0494 ml, 0,284 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-20 %/DCM para proporcionar *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, 0,0407 g, rendimiento del 82,2 %, pureza del 86 %). LC/MS (ES+APCI) *m/z* = 448,1 (M+H).

35 Etapa B: Preparación de (4*R*,6*R*,15*S*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una mezcla de *N*-((*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida (0,0407 g, 0,0778 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,127 g, 0,389 mmol) en DMF (3,6 ml) se calentó a 85 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-20 %/EtOAc para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna quiral (columna Chiral Tech OD-H, EtOH al 20 % en hexanos). El aislamiento del material que tenía un tiempo de retención de aproximadamente 21,8 minutos proporcionó el compuesto del título (0,0052 g, rendimiento del 16,2 %). La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de <sup>1</sup>H RMN nOe. LC/MS (ES+APCI) *m/z* = 414,1 (M+H).

45 Ejemplo 41-B

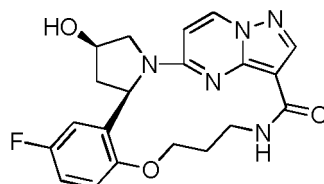


50 (4*R*,6*S*,15*S*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

El compuesto del título se aisló durante la separación quiral indicada en el Ejemplo 41 a partir de fracciones que tenían un tiempo de retención de aproximadamente 30,6 minutos, para proporcionar 5,4 mg (rendimiento del 16,8 %) del compuesto que puede aislarse junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de  $^1\text{H}$  RMN nOe), LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,1 (M+H).

5

## Ejemplo 42



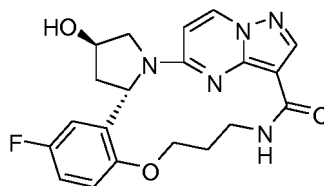
10 (4R,6R)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, sustituyendo clorhidrato de 3-cloropropan-1-amina por clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol en la Etapa A: 13,8 mg (rendimiento del 16 %; columna Chiral Tech OD-H, EtOH al 20 % en hexanos, tiempo de retención de aproximadamente 17,2 minutos). La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de  $^1\text{H}$  RMN nOe. LC/MS (ES+APCI) m/z = 398,1 (M+H).

15

## Ejemplo 42-B

20



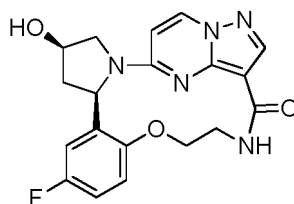
25 (4R,6S)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

El compuesto del título se preparó durante la separación quiral indicada en el Ejemplo 42 aislando las fracciones que tenían un tiempo de retención de aproximadamente 26,2 minutos (21,1 mg, rendimiento del 24,5 %) que puede haberse aislado junto con un enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de  $^1\text{H}$  RMN nOe. LC/MS (ES+APCI) m/z = 398,1 (M+H).

25

30

## Ejemplo 43

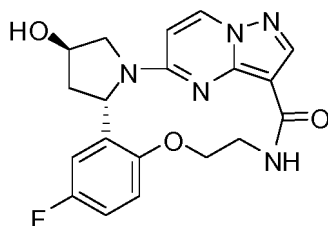


35 (4R,6R)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo [16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, sustituyendo clorhidrato de 2-cloroetilamina por clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol en la Etapa A. El compuesto del título se purificó usando una columna Chiral Tech OJ-H, EtOH al 20 % en hexanos, aislando las fracciones que tenían un tiempo de retención de aproximadamente 15,7 minutos (10,7 mg, rendimiento del 14,2 %). La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de  $^1\text{H}$  RMN nOe. LC/MS (ES+APCI) m/z = 384,1 (M+H).

40

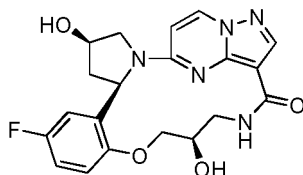
## Ejemplo 43-B



5 (4*R*,6*S*)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo [16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

10 El compuesto del título se aisló durante la separación quiral indicada en el Ejemplo 43 aislando fracciones que tenían un tiempo de retención de aproximadamente 21,3 minutos (15,9 mg, rendimiento del 21,1 %) que pueden haberse aislado junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de <sup>1</sup>H RMN nOe), LC/MS (ES+APCI) m/z = 384,1 (M+H).

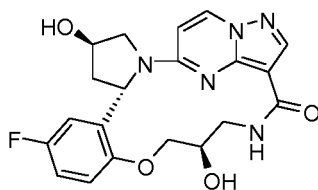
## Ejemplo 44



15 (4*R*,6*R*,15*R*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 41, sustituyendo clorhidrato de (*R*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, Etapa A usando (*R*)-2-(clorometil)oxirano) por clorhidrato de (*S*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol en la Etapa A. El material en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con respecto a NH<sub>4</sub>OH:MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5:5:95) (4 realizaciones). Las fracciones que contenían el compuesto de elución anterior se recogieron para proporcionar 12 mg (rendimiento del 10,9 %) del material deseado. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de <sup>1</sup>H RMN nOe. LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,0 (M+H).

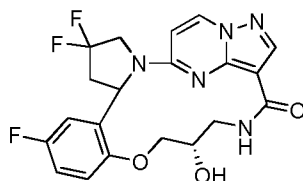
## Ejemplo 44-B



30 (4*R*,6*S*,15*R*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo [17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

35 El compuesto del título se aisló durante la purificación indicada en el Ejemplo 44. Las fracciones que contenían el compuesto de elución posterior se recogieron para proporcionar 15 mg (rendimiento del 13,6 %) del compuesto del título, que puede haberse aislado junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó por el experimento de <sup>1</sup>H RMN nOe); LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,1 (M+H).

## Ejemplo 45





Diastereómero 1 y Diastereómero 2 de (15S)-4,4,9-trifluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

5 Etapa A: Preparación de clorhidrato de (R)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol: A una solución de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,01 g, 2,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en dioxano (5,93 ml, 23,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se trituró con éter. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (R)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol (0,577 g, 2,33 mmol, rendimiento del 98,2 %). MS (APCI) m/z = 212,0 (M+H).

10 Etapa B: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una suspensión de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,541 g, 2,61 mmol) y reactivo BOP (1,57 g, 3,56 mmol) en DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml/3 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de (R)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol (0,588 g, 2,37 mmol) seguido de DIEA (1,66 ml, 9,50 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se diluyó de nuevo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado seguido de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con respecto a MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,735 g, 1,84 mmol, rendimiento del 77,3 %). LC/MS (ES+APCI) m/z = 401,1 (M+H).

25 Etapa C: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (0,233 g, 0,549 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,2 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,200 g, 0,499 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) que contenía Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,608 g, 3,85 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,164 g, rendimiento del 82,4 %). LC/MS (ES+APCI) m/z = 399,1 (M+H).

35 Etapa D: Preparación de 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo: A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,162 g, 0,407 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadió una solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,134 ml, 0,691 mmol) seguido de EtOH (0,00475 ml, 0,0813 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (6 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/Hexanos para proporcionar 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,126 g, rendimiento de 65,6 %). MS (APCI) m/z = 420,9 (M+H).

45 Etapa E: Preparación de ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: A una solución de 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,126 g, 0,267 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 ml) a 0 °C se le añadió BBr<sub>3</sub> 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,50 ml, 1,50 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml). Después, la capa acuosa se acidificó a aproximadamente pH 3 con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo y ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Esta mezcla se recogió en MeOH-THF (0,25 ml/0,75 ml) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH acuoso 2 N (0,667 ml, 1,33 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se diluyó con 5 ml de EtOAc y se acidificó a pH de 3 a 4 con HCl acuoso 6 N con agitación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,094 g, rendimiento del 93,1 %). MS (APCI) m/z = 378,9 (M+H).

65 Etapa F: Preparación de N-((S)-3-cloro-2--hidroxipropil)-5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: A una mezcla de ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,047 g, 0,124 mmol) y HOBT (0,0252 g, 0,186 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió EDCI (0,0357 g, 0,186 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (Ejemplo 19, Etapa A; 0,0218 g, 0,149 mmol)

seguido de DIEA (0,0656 ml, 0,373 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y la capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de salmuera y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de salmuera y agua (15 ml) y se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente. La

5 capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-((S)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0,061 g, rendimiento del 105 %). LC/MS (ES+APCI) m/z = 468,1 (M-H).

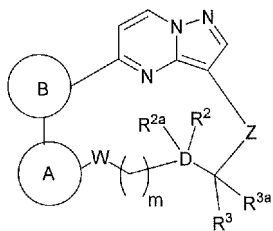
10 Etapa G: Preparación de los diastereómeros 1 y 2 de (15S)-4,4,9-trifluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona: Una mezcla de N-((S)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-

15 carboxamida (0,060 g, 0,128 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,208 g, 0,639 mmol) en DMF (6,4 ml) se calentó a 85 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con respecto a NH<sub>4</sub>OH:Me-OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0,5:5:95) para proporcionar una mezcla de los diastereómeros. Los diastereómeros aislados se purificaron además por cromatografía en columna quiral (columna Chiral Tech OD-H, EtOH al 20 % en hexanos). Las fracciones que tenían un tiempo de retención de aproximadamente 17,1 minutos se

20 aislaron para proporcionar el compuesto del título designado como el Diastereómero 1 (11 mg, rendimiento del 20 %; MS (APCI) m/z = 434,2 (M+H)). Las fracciones que tenían un tiempo de retención de aproximadamente 21,0 minutos se aislaron para proporcionar el compuesto del título designado como el Diastereómero 2 (13 mg; rendimiento del 24 %; MS (APCI) m/z = 434,2 (M+H)).

**REIVINDICACIONES**

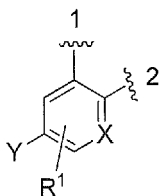
1. Un compuesto de la Fórmula I



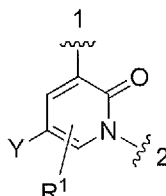
**I**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo A se selecciona entre los anillos A-1 y A-2 que tienen las estructuras:



A-1



A-2

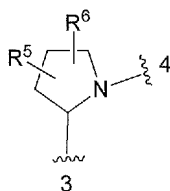
en las que la línea ondulada etiquetada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo B y la línea ondulada etiquetada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

X es N o CH;

Y es H o F;

R<sup>1</sup> es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;

en la que cuando el anillo B es B-1,



B-1

en la que la línea ondulada etiquetada como 3 indica el punto de unión al anillo A y la línea ondulada etiquetada como 4 indica el punto de unión al anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W es O, NH o CH<sub>2</sub>, en la que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH<sub>2</sub>;

m es 0, 1 o 2;

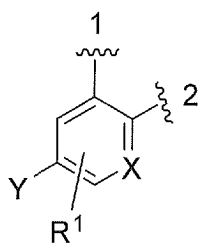
D es carbono, R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> no sea ninguno OH), y R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3),

Z es \*-NR<sup>4a</sup>C(=O)-, en la que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que tiene R<sup>3</sup>;

R<sup>4a</sup> es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxí(alquilo C1-6) o dihidroxí(alquilo C2-6); y

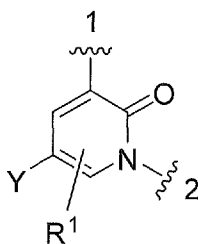
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es el anillo A-1 que tiene la estructura



A-1

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es el anillo A-2 que tiene la estructura



A-2

5

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y es F.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>1</sup> es H.

10

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son cada uno hidrógeno.

15

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que W es CH<sub>2</sub>.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que m es 0.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que m es 1.

20

11. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

(6R)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;

25 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

30 (6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;

(6R,15R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

(6R,13R)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;

35 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexaazapentaciclo[18.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>23,27</sup>]heptacosa-1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona;

40 (6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>21,25</sup>]hexacosa-1(24),7,9,18(25),19,22-hexaeno-17,26-diona;

(6R)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

(6R)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;

45 (6R)-9-fluoro-14-oxa-2,11,18,19,22-pentaazapentaciclo[14.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>19,23</sup>]tetracosa-1(22),7,9,16(23),17,20-hexaeno-15,24-diona;

- (6R,13R)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1 (23),  
7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
(6R)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]-hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
5 (6R)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup> 0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
(6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup> 0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-  
heptaen-17-ona;  
10 (6R)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo-[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;  
(6R, 13R)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-  
1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
(6R,13S)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-  
1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
15 (6R)-9-fluoro-15,15-dimetil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
(6R)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo-[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona; y  
20 (6R)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]-pentacosa-  
1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- 25 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
(6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]-hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
30 (6R,15R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup> 0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
(6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;  
35 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexaazapentaciclo[18.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>23,27</sup>]heptacosa-  
1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona;  
(6R)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-  
heptaen-17-ona;  
(6R)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup> 0<sup>22,26</sup>]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-  
heptaen-18-ona;  
40 (6R)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]-hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
(6R)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>]hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona;  
45 (6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-  
heptaen-17-ona;  
(6R)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo-[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup> 0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;  
(6R)-9-fluoro-15,15-dimetil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>22,26</sup>] hexacosa-  
1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona; y  
50 (6R)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo-[16.5.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>21,25</sup>]pentacosa-  
1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- (6R)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-  
hexaeno-16,25-diona;  
60 (6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]-pentacosa-  
1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
(6R, 13R)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]-pentacosa-  
1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
(6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>21,25</sup>]hexacosa-1(24),7,9,18(25),19,22-  
hexaeno-17,26-diona;  
65 (6R)-9-fluoro-14-oxa-2,11,18,19,22-pentaazapentaciclo[14.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>19,23</sup>]tetracosa-1(22),7,9,16(23),17,20-  
hexaeno-15,24-diona;

- (6R,13R)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
 (6R,13R)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;  
 5 (6R,13,S)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona; y  
 (6R)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11</sup>.0<sup>2,6</sup>.0<sup>20,24</sup>] pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Un compuesto de Fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*.
- 20 16. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento del cáncer.
17. El compuesto para su uso de la reivindicación 16, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: neuroblastoma, ovárico, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma gástrico, carcinoma de pulmón, cáncer de mama, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de mama secretor, cáncer de glándulas salivales,  
 25 carcinoma papilar de tiroides, leucemia mieloide en adultos, cáncer pancreático y cáncer de próstata.