

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 508**

51 Int. Cl.:

C07F 9/40 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2011 PCT/US2011/062290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12074951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2011 E 11794899 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2646448**

54 Título: **Inhibidores de cinasa macrocíclica**

30 Prioridad:

29.11.2010 US 417601 P

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

05.12.2017

73 Titular/es:

OSI PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)

**1 Astellas Way
Northbrook, IL 60062, US**

72 Inventor/es:

**CREW, ANDREW, P.;
DONG, HANQING;
FERRARO, CATERINA;
SHERMAN, DAN y
SIU, KAM, W.**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 645 508 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa macrocíclica

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud los Estados Unidos N.º 61/417601, presentada el 29 de noviembre de 2010, que se incorpora en el presente documento en su integridad por esta referencia.

Campo y antecedentes

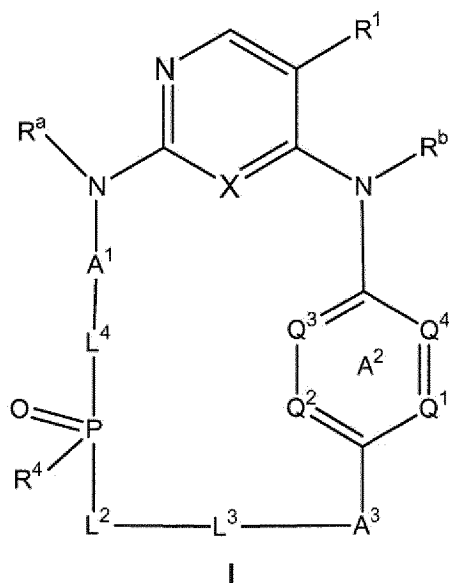
- 10 La presente invención pertenece en gran medida al tratamiento de cáncer, terapias dirigidas, inhibidores de tirosina cinasa, determinados compuestos químicos, síntesis química, composiciones, y métodos de tratamiento, por ejemplo, de tumores y otros cánceres con los compuestos, incluyendo afecciones en las que FAK juega un papel significativo o la inhibición de FAK puede ser beneficiosa.
- 15 La cinasa de adhesión focal (FAK, del inglés, *Focal adhesion kinase*) es una tirosina cinasa citoplasmática que juega un papel principal en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, una familia de receptores heterodiméricos para la adhesión celular. FAK y las integrinas se colocan en estructuras perimembrana denominadas placas de adhesión.
- 20 La señalización de FAK mediante ERK, PI3K, y p130cas es importante en la proliferación de células cancerosas, en la supervivencia, y en la migración. La sobreexpresión de pFAK y/o FAK se ha documentado en muchos tumores cancerosos. Se ha observado un aumento en la proliferación de células tumorales *in vivo* tras la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano. Cary *et al.*, *J. Cell Sei.*, 109:1787-94 (1996). FAK se sobreexpresa en cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo. Weiner *et al.*, *Lancet*, 342(8878):1024-25 (1993); Owens *et al.*, *Cancer Res.*, 55:2752-55 (1995); Maung *et al.*, *Oncogene*, 18:6824-28 (1999); Wang *et al.*, *J. Cell Sei.*, 113:4221-30 (2000). FAK es altamente activo en tumores epiteliales y mesenquimales humanos tales como melanoma, linfoma, y mieloma múltiple. El aumento de FAK se correlaciona con un aumento en la capacidad invasiva y un aumento en la capacidad de metástasis del cáncer.
- 25
- 30 La inhibición de la señalización de FAK *in vitro* induce la detención del crecimiento celular, reduce la motilidad, y puede provocar muerte celular. Se ha demostrado que KD-FAK y DN-FAK inhiben el crecimiento tumoral *in vivo*. FAK es también conocido como PTK2.
- 35 En hepatocitos, TGFβ induce una activación de FAK dependiente de Src; y existen evidencias de que se requiere la señalización de FAK para la regulación positiva transcripcional de los marcadores mesenquimáticos y de invasividad y para la deslocalización de la E-cadherina unida a la membrana. *Exp. Cell Res.*, 314, 143-52 (2008).
- 40 Varias publicaciones y documentos desvelan compuestos de los que se dice que poseen actividad inhibidora de FAK u otra cinasa, por ejemplo, *Cancer Res.*, 68(6), 1935-1944 (2008), Sol. de Estados Unidos N.º 12/791047 (1 de Junio, 2010), US6649608, US6878697, US7109335, US7109337, US7122670, US7230098, US7351712, US7514446, US7521457, US2004/0220177, US2005/0124637, US2005/0203114, US2005/0256144, US2005/0256145, US2006/0252748, US2007/0015207, US2007/0203161, US2008/0039447, US2008/0132504, US2008/0176881, US2008/0182840, US2008/0293708, US2009/0054395, US2009/0149438, US2009/0286778;
- 45 WO2001/64655, WO2001/070741, WO02/096888, WO2006/021544, WO2007/021937, WO2008/051547, WO2008/094602, WO2008/094737, WO2008/129380, WO2009/020990, WO2009/071535, WO2009/105498, WO2009/143389, WO2010/028116.
- 50 Sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores de cinasa, incluyendo inhibidores de FAK, que tengan el potencial de alcanzar la aprobación clínica y reguladora para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, entre otras.
- El documento WO 2010/028116 desvela diversos compuestos derivados macrocíclicos de los que se dice que inhiben enzimas de proteína cinasa, junto con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para sintetizar las mismas. De acuerdo con el documento WO 2010/028116, tales compuestos tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades proliferativas que resultan de una actividad cinasa no regulada y/o alterada tal como cánceres, psoriasis, infecciones víricas y bacterianas, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
- 55
- 60 El documento WO 2009/143389 también desvela diversos compuestos de los que se dice que son útiles para el tratamiento de cáncer (incluyendo linfoma, tumores sólidos y leucemia entre otros cánceres), que incluyen, también entre otros, casos avanzados y casos que son resistentes o refractarios a uno o más tratamientos.
- El documento WO 2009/132202 desvela compuestos macrocíclicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o sales de amonio cuaternario de los mismos, así como sus composiciones y métodos para su uso, que son inhibidores de JAK/ALK útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con JAK/ALK que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, así como cáncer.
- 65

El documento WO 2009/105498 desvela compuestos de los que se dice que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con una sobreexpresión de FAK, incluyendo enfermedades proliferativas.

Sumario

5

En algunos aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, como se muestra más adelante:



10 en la que:

X es N o CH;

A¹ es fenileno opcionalmente sustituido con halo, -alifático C₁₋₃, u -Oalifático C₁₋₃, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo o -OCF₃;

15 A³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, triazolilo y pirrolilo;

L² es -O- o un enlace;

L³ es alifático C₂₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más alifático C₁₋₆ o carbocíclico C₃₋₆;

L⁴ es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

Q¹ a Q³ son independientemente N o CR²;

20 Q⁴ es CR³;

R^a y R^b son independientemente H o alifático C₁₋₃;

R¹ se selecciona entre H, halo, -CN, alifático C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo), carbocíclico C₃₋₆, -NO₂, -N(alifático C₀₋₃)₂, -SO₀₋₂(alifático C₁₋₃), -C(O)O(alifático C₁₋₃), -C(O)alifático C₀₋₃, o -C(O)N(alifático C₀₋₃)₂; cada R² es independientemente H, halo, -Oalifático C₁₋₃, o -alifático C₁₋₃;

25 en la que R² y R³ se toman juntos opcionalmente para definir un grupo cíclico₅₋₆ opcionalmente sustituido condensado en Q¹ y Q⁴ al Anillo A² y que contiene uno o más heteroátomos;

R³ se selecciona entre halo, -OR¹², R¹², grupo cíclico₁₃₋₆, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹³, -OSO₂(R¹³), -SO₂(R¹³), -SO₂CF₃, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)R¹², -C(O)O(R¹²), -C(O)(R¹²)-O(R¹²), -C(O)CF₃, -C(O)(grupo cíclico₃₋₆), o -C(O)O(grupo cíclico₃₋₆); en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más, halo, -OH, -CF₃, -NO₂, -CN, -alifático C₁₋₆, -Oalifático C₁₋₆, -C=N-OH, -C=N-OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -CO₂R¹², -CONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹², -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹³, o -P(O)(OR¹⁰)₂;

30 R⁴ es OH, alifático C₁₋₄, u -Oalifático C₁₋₃;

R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ son independientemente H, alifático C₁₋₆, o carbocíclico C₃₋₆,

35 o R¹⁰ y R¹¹ unidos al mismo átomo pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo que contiene uno o más heteroátomos,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En algunos aspectos, los compuestos de la invención son inhibidores de cinasas, incluyendo FAK. En algunos aspectos, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de FAK.

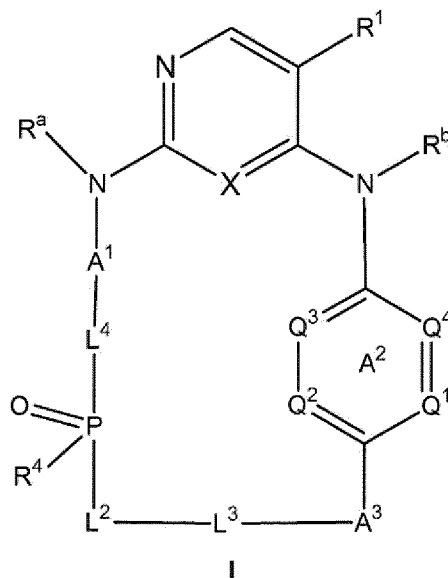
45 En algunos aspectos, la invención incluye métodos para tratar una enfermedad proliferativa, en particular, cánceres, incluyendo cánceres mediados o dirigidos al menos en parte por FAK, o para los que la inhibición de FAK puede ser beneficiosa, solo o en regímenes de combinación con otros agentes. En algunas realizaciones, la sobreexpresión de FAK o de pFAK puede estar implicada.

La invención incluye los compuestos y sales de los mismos, cualquier forma física de los mismos incluyendo disolventes e hidratos, la preparación de los compuestos, intermediarios, y composiciones farmacéuticas y formulaciones de las mismas.

5 Descripción detallada

COMPUESTOS

10 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos y sale de los mismos de la Fórmula siguiente (Subgénero 1):



en la que:

- 15 X es N o CH;
 A¹ es fenileno opcionalmente sustituido con halo, -alifático C₁₋₃, u -Oalifático C₁₋₃, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo o -OCF₃;
 A³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, triazolilo y pirrolilo;
 20 L² es -O- o un enlace;
 L³ es alifático C₂₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más alifático C₁₋₆ o carbocíclico C₃₋₆;
 L⁴ es -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 Q¹ a Q³ son independientemente N o CR²;
 Q⁴ es CR³;
 25 R^a y R^b son independientemente H o alifático C₁₋₃;
 R¹ se selecciona entre H, halo, -CN, alifático C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo), carbocíclico C₃₋₆, -NO₂, -N(alifático C₀₋₃)₂, -SO₀₋₂(alifático C₁₋₃), -C(O)O(alifático C₁₋₃), -C(O)alifático C₀₋₃, o -C(O)N(alifático C₀₋₃)₂;
 cada R² es independientemente H, halo, -Oalifático C₁₋₃, o -alifático C₁₋₃;
 en la que R² y R³ se toman juntos opcionalmente para definir un grupo cíclico₅₋₆ opcionalmente sustituido
 30 condensado en Q¹ y Q⁴ al Anillo A² y que contiene uno o más heteroátomos;
 R³ se selecciona entre halo, -OR¹², R¹², grupo cíclico₃₋₆, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹³, -OSO₂(R¹³), -SO₂(R¹³), -SO₂CF₃, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)R¹², -C(O)O(R¹²), -C(O)(R¹²)-O(R¹²), -C(O)CF₃, -C(O)(grupo cíclico₃₋₆), o -C(O)O(grupo cíclico₃₋₆); en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más, halo, -OH, -CF₃, -NO₂, -CN, -alifático C₁₋₆, -Oalifático C₁₋₆, -C=N-OH, -C=N-OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -CO₂R¹², -CONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹², -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹³, o -P(O)(OR¹⁰)₂;
 35 R⁴ es OH, alifático C₁₋₄, u -Oalifático C₁₋₃;
 R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ son independientemente H, alifático C₁₋₆, o carbocíclico C₃₋₆,
 o R¹⁰ y R¹¹ unidos al mismo átomo pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo que contiene uno o más heteroátomos.

40 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos de Fórmula I y Subgénero 1, en los que (Subgénero 2):

R¹ se selecciona entre Cl, -CN, -NO₂, o -CF₃.

45

En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos de Fórmula I y Subgénero 1 o 2, en los que (Subgénero 3):

R¹ es -CF₃.

5

En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos de Fórmula I y Subgénero 1, en los que (Subgénero 4):

A¹ es fenileno opcionalmente sustituido con halo, metilo, etilo, o metoxi;

10 L³ es alifático C₃₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más de alifático C₁₋₂;

R¹ es H, halo, CF₃, o CN;

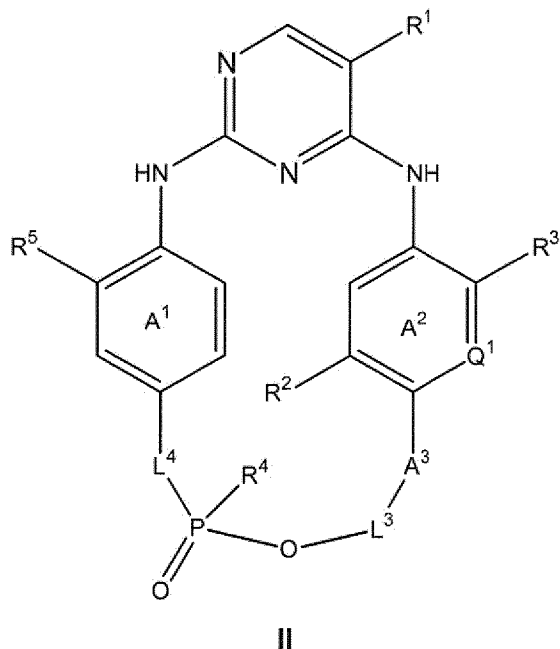
R³ es H, alifático C₁₋₆, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, o -NR¹⁰R¹¹;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alifático C₀₋₆, cuyos R¹⁰ y R¹¹ de un sustituyente dado pueden tomarse juntos en cualquiera de sus átomos para formar un anillo que contiene uno o más heteroátomos;

15 o como alternativa R³ y Q¹ define cualquier grupo cíclico ₅₋₆ opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos.

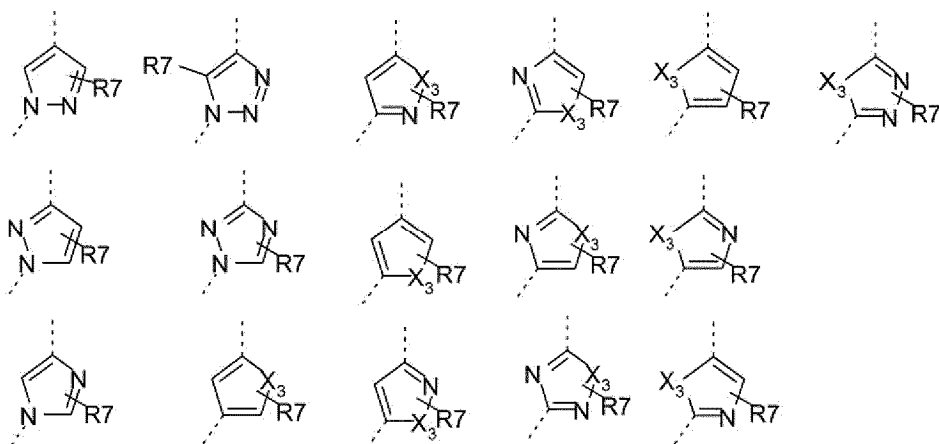
En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos de Fórmula I y Subgénero 1, que tiene la Fórmula II siguiente (Subgénero 5):

20



en la que:

25 A³ se selecciona entre uno de:



;

en los que la línea de puntos superior es un enlace a A² y la línea inferior de puntos es un enlace a L³, y cada X₃ es N;

5 L³ es alifático C₂₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más alifático C₁₋₂;

L⁴ es -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

Q¹ es N o CR²;

R¹ es halo, -CF₃, o -CCH₃;

cada R² es independientemente H, halo, alifático C₁₋₂, u -Oalifático C₁₋₂;

10 R³ es H, alifático C₁₋₆, -C(O)R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o -C(O)NR¹⁰R¹¹;

y Q¹ y R³ opcionalmente define un grupo cíclico ₅₋₆ condensado al Anillo A² y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos de los cuales cada átomo de N está opcionalmente sustituido con un alifático C₁₋₂ independiente;

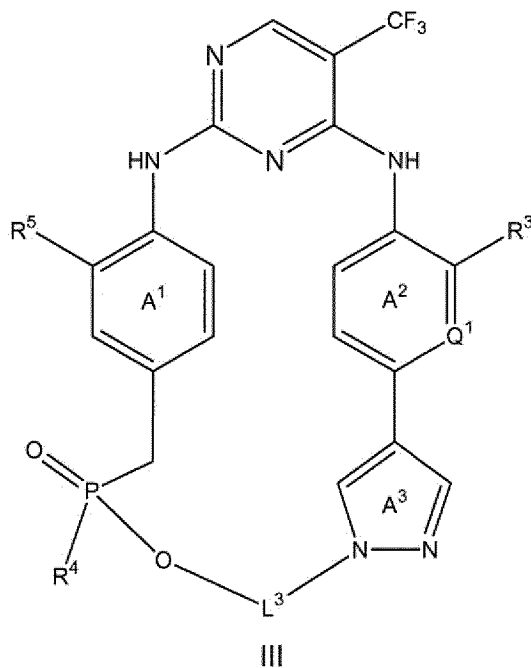
R⁴ es OH, -Oalifático C₁₋₃, o alifático C₁₋₃;

15 R⁵ es H, halo, alifático C₁₋₂, u -OCH₃;

cada R⁷ es independientemente H;

cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente H, -OCH₃, o alifático C₁₋₃, y R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse juntos para formar un anillo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales.

20 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos de Fórmula I y Subgénero 1, que tiene la Fórmula III siguiente (Subgénero 6):

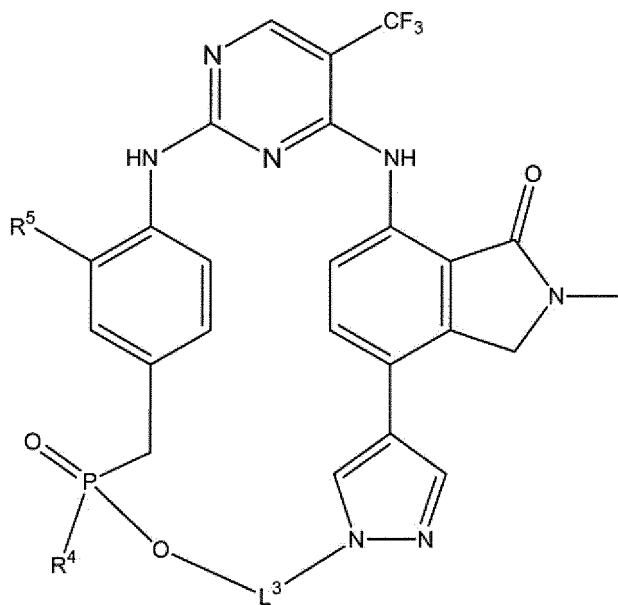


III

en la que:

- 5 Q¹ es N o CR²;
 L³ es alquileo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C₁₋₂ independientes; R² es H, halo, alifático C₁₋₂, u -
 Oalifático C₁₋₂;
 R³ es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, o -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 R⁴ es OH u -Oalifático C₁₋₃;
 R⁵ es H u -OCH₃;
 10 cada R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H₁ o alifático C₁₋₃, y R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse juntos para formar un
 anillo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales.

En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos del Subgénero 5 o Subgénero 6, que tiene la fórmula siguiente (Subgénero 7):



- 15 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos del Subgénero 5 o Subgénero 6, en los que (Subgénero 8):

- 20 R³ es -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 Q¹ es CH, o N;
 cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente H, o alifático C₁₋₂.

25 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos o sales de los mismos del Subgénero 5, 6, 7, u 8, en los que (Subgénero 9):

Q¹ es N.

30 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos y sales de los mismos de cualquiera de las recitaciones precedentes, que presentan la inhibición de FAK en un ensayo celular con un CI₅₀ de aproximadamente 100 nM o menos.

35 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos de Fórmula I seleccionados entre uno cualquiera de los ejemplos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos de Fórmula I, que está presente en forma de un material en una forma sustancial y enantioméricamente pura.

40 En algunos aspectos, la invención incluye los compuestos de Fórmula I, que está presente en forma de un material en forma sustancialmente pura.

Cada definición de variable anterior incluye cualquier subconjunto de la misma y los compuestos de Fórmula I incluyen cualquier combinación de tales variables o subconjuntos de variables.

En algunos aspectos, la invención incluye cualquiera de los ejemplos de compuesto en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los ejemplos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención incluye los compuestos y sales de los mismos, y sus formas físicas, preparación de los compuestos, intermedios útiles, y composiciones farmacéuticas y formulaciones de los mismos.

10 La invención incluye los isómeros de los compuestos. Los compuestos que pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede suceder isomería tautomérica ("tautomerismo"). Un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

15 La presente invención incluye cualquier de los estereoisómeros, incluso si no se muestra específicamente, individualmente, así como en forma de mezclas, isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cuando un compuesto o estereocentro se describe o se muestra sin una estereoquímica definitiva, debe considerarse que abarca todos los isómeros individuales posibles, configuraciones, y mezclas de los mismos. Por lo tanto, una muestra de material que contiene una mezcla de estereoisómeros se abarcaría por una enumeración de los estereoisómeros o una enumeración sin estereoquímica definitiva. También se contemplan cualquiera de los isómeros *cis/trans* o tautómeros de los compuestos descritos.

20 Se incluyen dentro del alcance de la invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos.

25 Cuando existe un tautómero del compuesto de Fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluye cualquiera de los tautómeros posibles y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, excepto donde se indica específicamente lo contrario.

30 Los compuestos de la invención no se limitan a aquellos que contienen todos sus átomos en sus abundancias isotópicas naturales. La presente invención incluye compuestos en los que uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos están reemplazados por isótopos diferentes de los mismos. Tales compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión. Una enumeración de un compuesto o un átomo dentro de un compuesto incluye isotopólogos, *es decir*, especies en las que un átomo o compuesto varía únicamente con respecto al enriquecimiento isotópico y/o en la posición del enriquecimiento isotópico. Para un ejemplo no limitante, en algunos casos puede ser deseable enriquecer uno o más átomos de hidrógeno con deuterio (D) o enriquecer carbono con ¹³C. Otros ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, cloro, flúor, yodo, nitrógeno, oxígeno, fósforo, y azufre. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden ser útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

45 Además, los compuestos pueden ser amorfos o pueden existir o prepararse en diversas formas cristalinas o polimorfas, incluyendo solvatos e hidratos. La invención incluye cualquiera de tales formas proporcionadas en el presente documento, a cualquier nivel de pureza. Una enumeración de un compuesto se refiere *per se* al compuesto independientemente de cualquier estereoquímica sin especificar, forma física y si está asociado o no con un disolvente o agua.

50 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas sin solvatar como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir u complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, *por ejemplo*, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

60 También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedador en los que, al contrario que los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados.

La invención incluye profármacos de compuestos de la invención que pueden, cuando se administran a un paciente, convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionales adecuadas presentes en los compuestos de la invención por determinados restos conocidos para los expertos en la materia como "pro-restos" según se sabe en la técnica. Son derivado y profármacos particularmente favorecidos de la invención aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a un paciente, mejoran la liberación del compuesto precursor en un compartimiento biológico dado, aumentan la solubilidad para permitir su administración mediante inyección, alteran el metabolismo o alteran la tasa de excreción.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse fácilmente mezclando juntas soluciones del compuesto y el ácido o base deseado, según sea adecuado. La sal puede precipitarse a partir de una solución y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

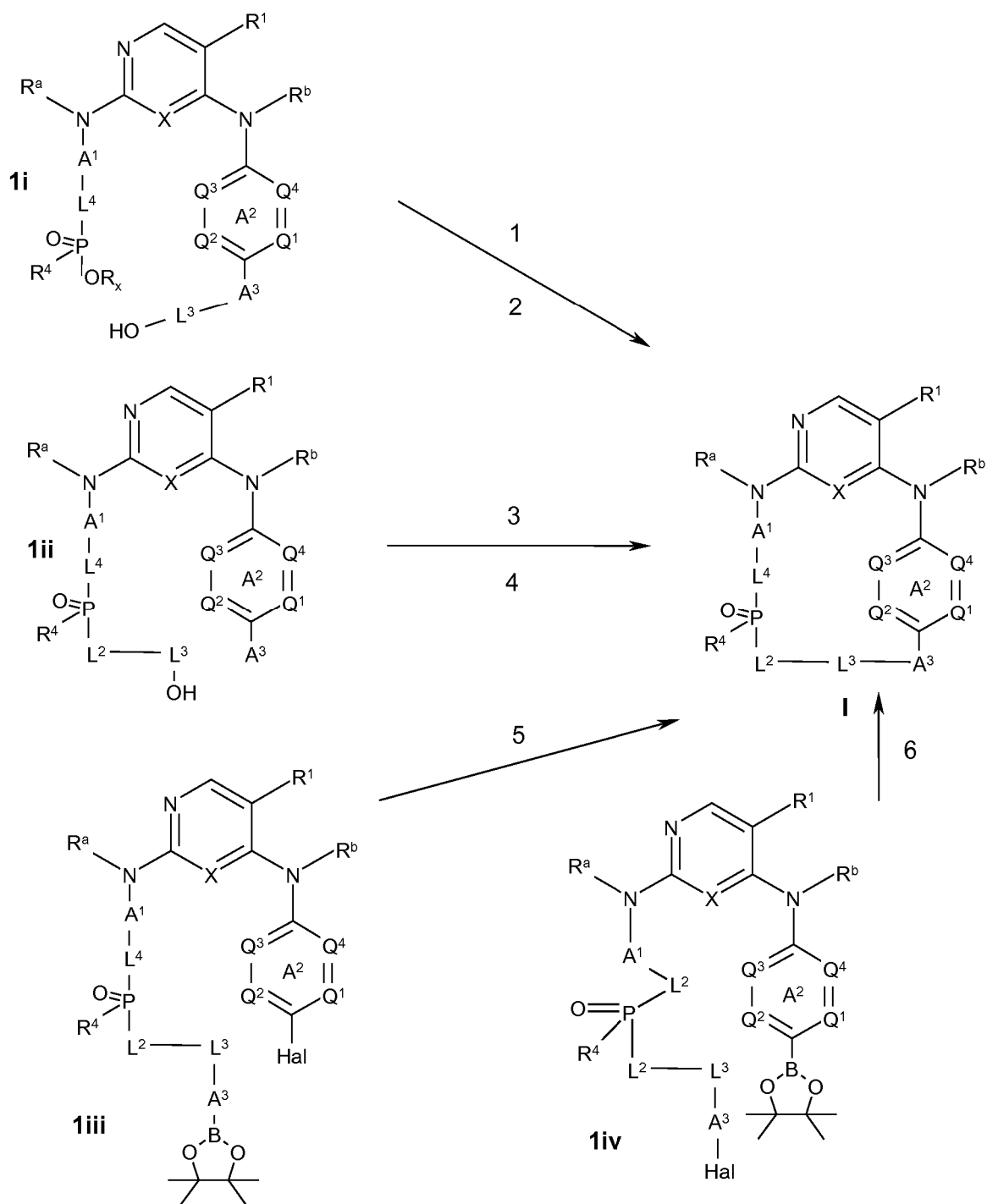
Los compuestos que son básicos son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares. Otras sales son aspartato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, edisilato, gluceptato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, malonato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, palmitato, fosfato/hidrógeno, fosfato/dihidrógeno, fosfato, sacarato, estearato, tartrato, tosilato, y trifluoroacetato.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de tales bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, cinc y sales similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de origen natural y sintetizadas. Otras bases orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Otros ejemplos incluyen benzatina, diolamina, glicina, meglumina, y olamina.

SÍNTESIS

La invención incluye los ejemplos, compuestos, intermedios, y métodos sintéticos descritos en el presente documento. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con la habilidad en la técnica y bibliografía conocida junto con las enseñanzas en el presente documento de los ejemplos y los siguientes esquemas sintéticos generales. Las variables en el presente documento no necesariamente se definen de un modo exacto de acuerdo con la Fórmula I en el presente documento, pero son aplicables a la misma según es evidente en contexto, o pueden modificarse adicionalmente o derivatizarse según sea adecuado.

ESQUEMA 1:



Los macrociclos de la invención (Fórmula I) pueden prepararse como en el Esquema 1, *por ejemplo*, mediante ciclación intramolecular a partir de un material de partida que comprende un fosfinato o fosfonato adecuado y un grupo L^3 sustituido con OH.

5

Un Compuesto 1i puede convertirse en la Fórmula I mediante un proceso de dos etapas que implica la desalquilación de un fosfonato o fosfinato (Reacción 1) usando NaI, TMSBr, o similar, en un disolvente tal como piridina, y calentando si fuera necesario. La sal resultante puede aislarse y ciclarse (Reacción 2) mediante una reacción de acoplamiento para formar un enlace de éster usando un agente, tal como PyBOP, DCC, o similar, y una base (por ejemplo, DIPEA o similar) en un disolvente tal como DCE, piridina, DMF, o similar, y calentando si fuera necesario.

10

Como alternativa, un Compuesto 1ii puede convertirse en la Fórmula I convirtiendo el grupo OH terminal en un grupo saliente, tal como un tosilato o mesilato (Reacción 3), y permitiendo que suceda el desplazamiento intramolecular del

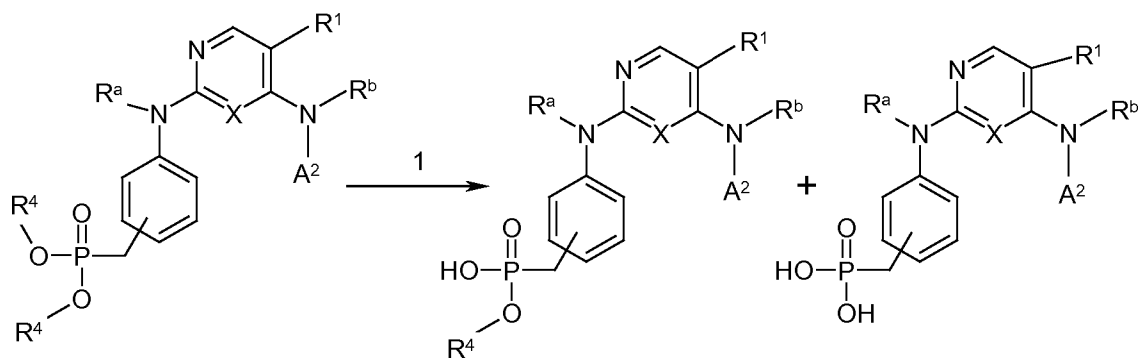
15

grupo saliente recién instalado por un resto nucleófilo en A³, tal como un nitrógeno de pirrol desprotonado (Reacción 4). Estas condiciones requerirán una base, tal como NaH o Na₂CO₃, o Cs₂CO₃ y un disolvente, tal como DMF o DMSO. Puede requerirse calentamiento. Como alternativa, si A³ es un nucleófilo adecuadamente ácido, la ciclación para dar un compuesto de Fórmula I puede conseguirse usando la reacción de Mitsunobu con trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo en un disolvente adecuado, tal como THF o DCM.

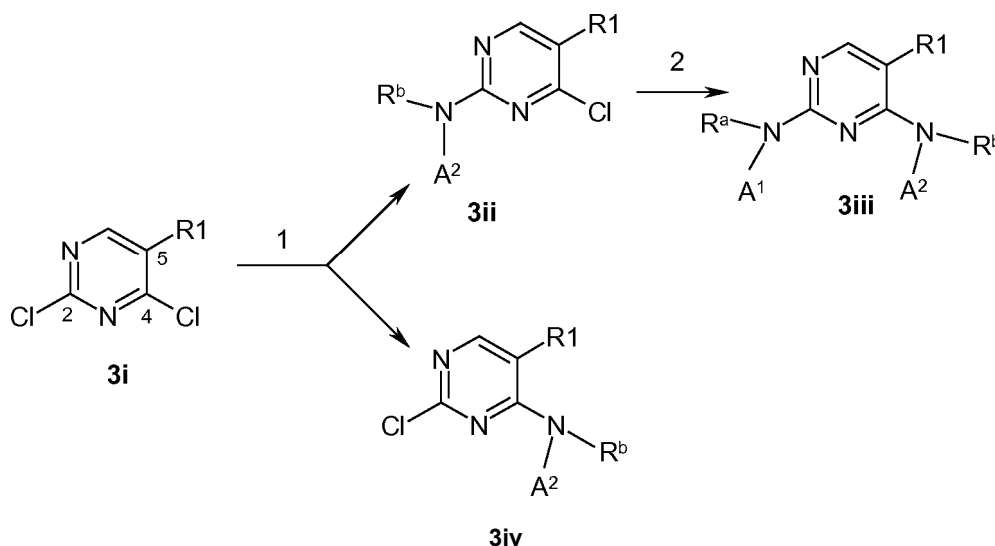
Además, los Compuestos de Fórmula I pueden prepararse a partir de los Compuestos 1iii o 1iv mediante la reacción de Suzuki. Existen numerosos catalizadores de Pd y sistemas de ligando, combinaciones de bases y disolventes favorables para esta transformación. Estas condiciones pueden proporcionar acceso a compuestos en los que L² es un enlace.

ESQUEMA 2:

Por ejemplo, como se muestra más adelante, pueden sintetizarse hidrogenofosfatos de alquilo y ácidos fosfónicos a partir de los fosfonatos de dietilo correspondientes por hidrólisis con ácido clorhídrico concentrado. Detener la reacción antes que suceda la hidrólisis por completo permite el aislamiento tanto del hidrogenofosfonato de alquilo como del ácido fosfónico a través de técnicas cromatográficas, tales como HPLC preparativa. Cualquiera de los productos resultantes puede aislarse y ciclarse de acuerdo con la invención.



ESQUEMA 3:



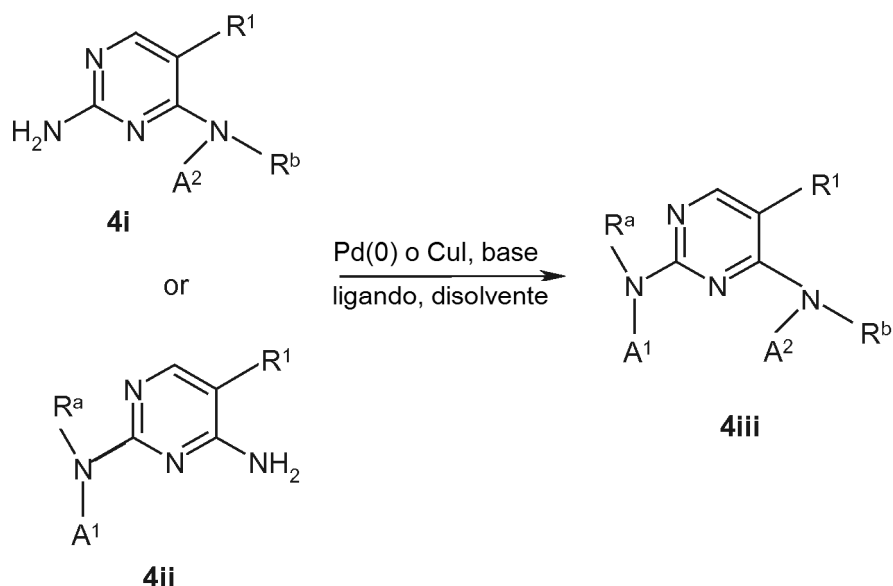
Pueden sintetizarse 2,4-diaminopirimidinas a través de diversos enfoques para proporcionar las moléculas diana. Más adelante se encuentran ejemplos no limitantes que el técnico experto podría utilizar para realizar las moléculas diana y ejemplos.

Como en el Esquema 3, pueden hacerse reaccionar directamente 2,4-dicloropirimidinas 5-sustituidas disponibles en el mercado o personalizadas (Véanse, por ejemplo, los Esquemas 5-7) con anilinas o aminas en reacciones de S_NAr para proporcionar mezclas de productos de mono sustitución (Esquema 3, 3ii/3iv). Dependiendo de las condiciones usadas y de la naturaleza de la anilina/amina y el grupo R¹, puede formarse un isómero predominante. En estas situaciones o en condiciones de regioselectividad mínima, los isómeros pueden separarse (total o parcialmente) a través del uso de cromatografía y/o cristalización. La asignación de la estructura en cada isómero puro puede hacerse a través de experimentos de RMN, en particular a través del uso de experimentos de HMBC que pueden

desvelar una correlación de H-C de enlace 3 entre el C4-NH y el C5-C en el caso del producto 4-sustituido, que no es evidente en el isómero C2-NH. La asignación de la estructura puede hacerse mediante comparación de datos espectrales con aquellos isómeros preparados en el método previo descrito anteriormente o directamente a través de experimentación de RMN.

Además de los desplazamientos de SNAr de los grupos 2- y 4-cloro como se ha indicado anteriormente, los expertos en la materia reconocerán que otros grupos también pueden servir como buenos grupos salientes que pueden desplazarse mediante aminas y anilinas en las condiciones adecuadas. Los ejemplos de grupos desplazables incluyen, pero sin limitación, alquiltio, alquilsulfonilo, bromo, triclorometilo, flúor, sulfoniloxi y *N*-benzotriazoliloxi, y en cada caso los grupos 2- y 4-salientes pueden ser iguales o diferentes. De hecho, en determinadas circunstancias puede preferirse que los grupos 2- y 4-desplazables sean diferentes puesto que esto ofrece la oportunidad de tomar ventaja de los potenciales de diferentes grupos salientes y así controlar la regioquímica de la reacción de SNAr.

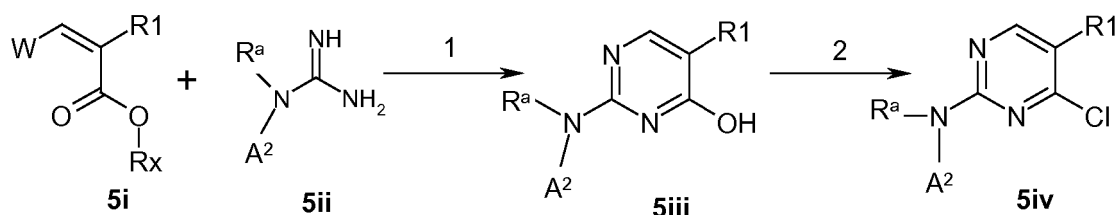
ESQUEMA 4:



Otro enfoque para acceder a 2-anilino, 4-anilino o 2,4-dianilino-pirimidinas implica la arilación catalizada por metal de transición de una aminopirimidina, como en el Esquema 4. En un procedimiento típico, la 2- o 4-aminopirimidina se calienta con un bromuro o yoduro de arilo o heteroarilo en presencia de yoduro de cobre (I), ligando de etilendiamina y base de carbonato potásico en dioxano. Otros reactivos usados comúnmente son Ph_2 -pentadienona-Pd, NaOPh y Xantphos. Dependiendo de la naturaleza del grupo R^1 en la posición 5, tales reacciones pueden realizarse en 2,4-diaminopirimidinas y se observa alguna preferencia para uno u otro grupo amino. También puede realizarse la modificación adicional de R^1 .

ESQUEMA 5:

Además de refuncionalizar un sistema de pirimidina activada, uno también puede acceder a los derivados deseados a través de la construcción del anillo pirimidina en sí mismo, de la siguiente manera:

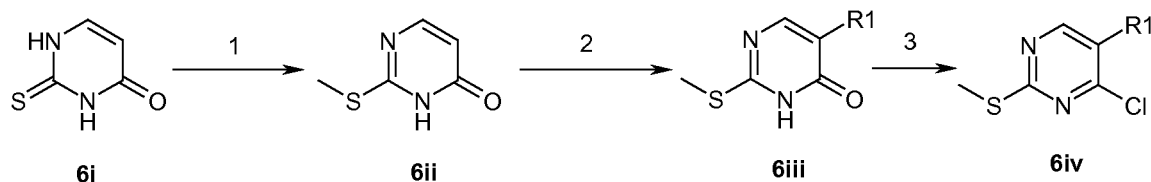


W = HO-, Me₂N-, EtO-

La reacción de una guanidina adecuadamente sustituida con un β -formil éster adecuadamente sustituido, β -(dimetilamino)propenoato o β -(alcoxi)propenoato produce una hidroxipirimidina como se ha indicado en el esquema anterior. Tales hidroxipirimidinas pueden clorarse usando reactivos, tales como POCl_3 para formar intermedios análogos a los descritos en el Esquema 3. La sustitución de R^1 en los reactivos podría ser igual que el grupo R^1 final,

o diferentes según fuera necesario para permitir que tuviera éxito la química de ciclación y/o halogenación. Cuando R¹ es diferente del R¹ final, la interconversión en R¹ puede llevarse a cabo mediante los múltiples métodos conocidos para el técnico experto, una lista no limitante de los cuales se describe en el presente documento.

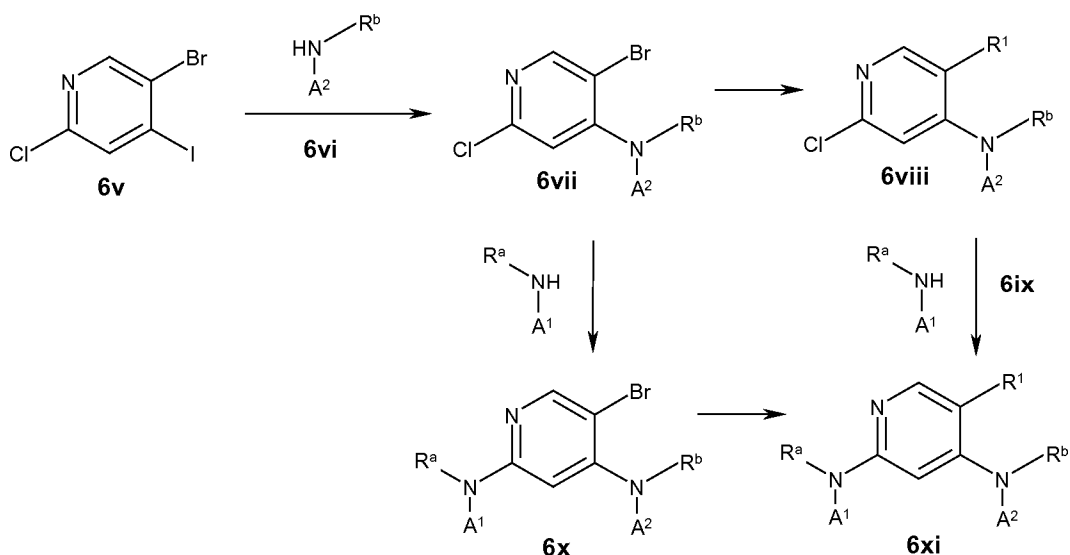
5 ESQUEMA 6a:



10 Otros métodos de acceder a derivados de pirimidina adecuadamente funcionalizada incluyen la modificación de uracilo o tiouracilo disponible en el mercado. Por ejemplo, la S-metilación de tiouracilo usando yodometano y una base proporciona un intermedio que puede funcionalizarse en la posición C5 para introducir R¹, o el precursor para R¹, tal como Br o I. Un ejemplo de tal funcionalización de C5 es halogenación usando bromo en ácido acético, N-yodosuccinimida en DMF o N-clorosuccinimida en ácido acético, lo que introduce un grupo bromo, yodo o cloro en C5, respectivamente. Pueden introducirse grupos tales como CF₃ a través de reacción con CF₃I en presencia de

15 FeSO₄, H₂O₂ y DMSO.

ESQUEMA 6b:

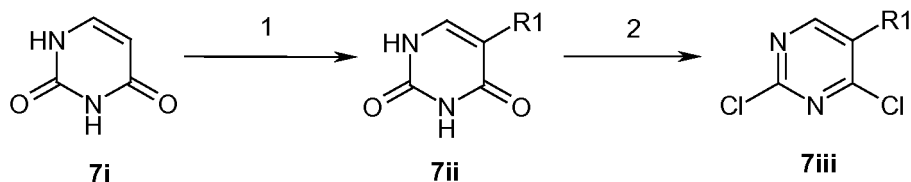


20 También en el caso de piridinas, como en el Esquema 6b, la modificación de intermedios a partir de esta invención puede proporcionar acceso a una gama de grupos R¹.

25 Por ejemplo, la piridina 6v disponible en el mercado puede someterse a un acoplamiento de Buchwald Hartwig con la anilina 6vi para proporcionar el intermedio 6vii. Pueden introducirse grupos R¹, tales como alquilo y cicloalquilo, mediante acoplamiento de Suzuki o Negishi para proporcionar compuestos de Fórmula 6viii. Después, la anilina 6ix puede instalarse mediante una segunda reacción de Buchwald-Hartwig para proporcionar un compuesto 6xi.

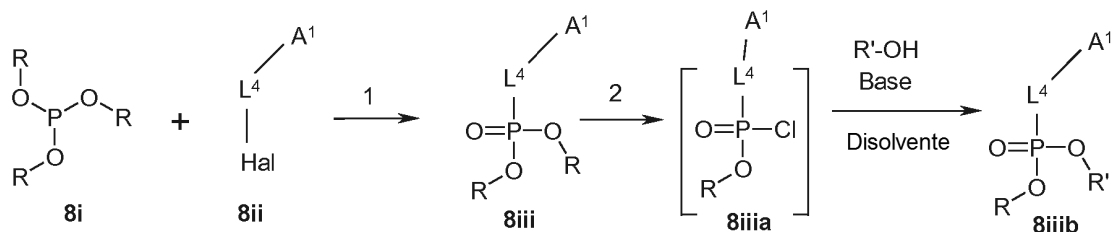
30 Puede preferirse instalar 6ix antes de introducir un nuevo grupo R¹ puesto que la funcionalidad de cloro de 6vii puede ser sensible a esas condiciones de reacción potenciales. El calentamiento de 6ix y 6vii en un disolvente prótico polar con un ácido dará un compuesto 6x que puede convertirse en 6xi. Por ejemplo, puede introducirse una metil sulfona a través del acoplamiento catalizado por CuI promovido por L-prolina de una sal de ácido metil sulfínico.

ESQUEMA 7:



- 5 También pueden usarse las químicas de C5 en el mismo uracilo y los derivados convertirse en los derivados de 4-cloro (para el derivado de tiouracilo) o 2,4-dicloropirimidina a través de reacción con reactivos, tales como POCl₃.

ESQUEMA 8a:

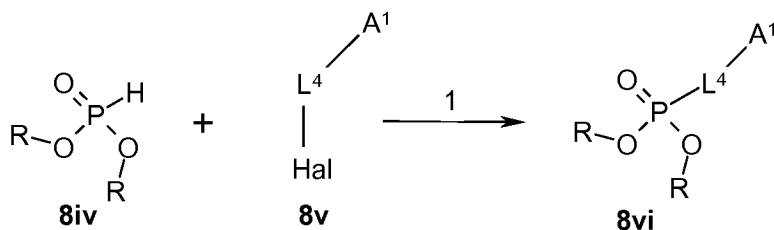


10

Pueden prepararse dialquilfosfonatos de acuerdo con el método de Michaelis-Arbuzov que se muestra mediante el cual se calientan sulfonatos o haluros de alquilo (por ejemplo, Hal = Br, I, Cl, OMs) con trialquilfosfitos. Además, los fosfonatos 8iii pueden trans-esterificarse transformándolos en primer lugar en los fosfonocloridatos 8iiia correspondientes calentando 8iii en SOCl₂ y DMF catalítica. La agitación de 8iiia con una base, tal como DIPEA o TEA, un alcohol, tal como butanol o isopropanol, en un disolvente tal como THF o DCM proporciona el fosfonato transesterificado 8iib.

15

ESQUEMA 8b:

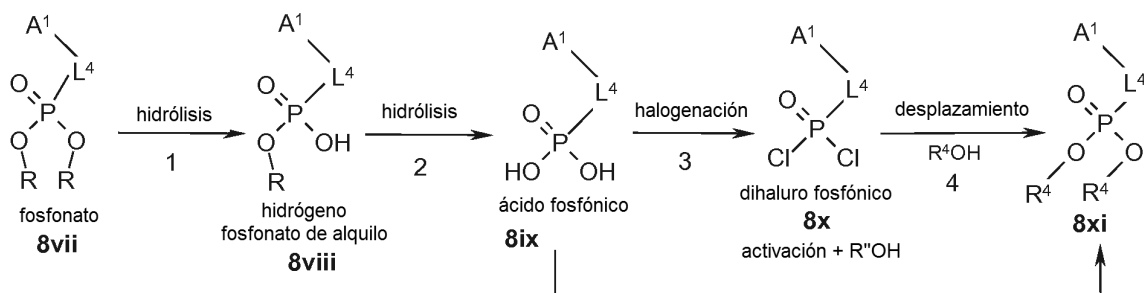


20

Los fosfonatos que portan un P-hidrógeno pueden hacerse reaccionar con sulfonatos o haluros de alquilo (por ejemplo, Hal = Cl, Br, I, OMs) en presencia de bases, incluyendo, pero sin limitación, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, Cs₂CO₃, Et₃N, DIPEA y DBU, y en disolventes adecuados, *por ejemplo*, acetonitrilo, DMF, dioxano, DMA, para proporcionar productos P-sustituidos mediante químicas de tipo SN₂.

25

ESQUEMA 8c:

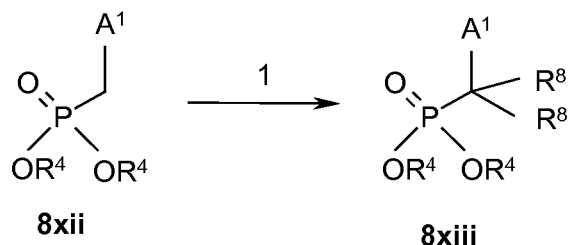


30

La preparación de dialquilfosfonatos puede conseguirse mediante múltiples enfoques. Por ejemplo, un fosfonato de dialquilo pueden convertirse en otro, fosfonato de dialquilo diferente. La hidrólisis de un dialquilfosfonato en

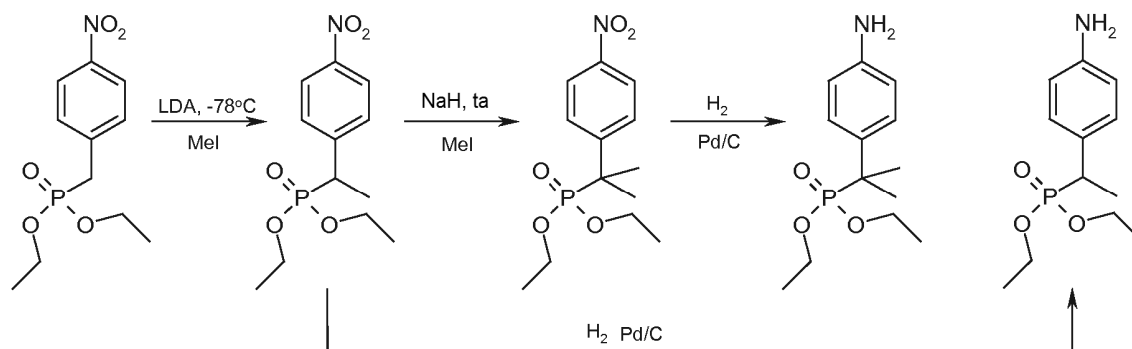
condiciones ácidas, tales como ácido clorhídrico concentrado proporcionar el ácido fosfónico correspondiente. Otros reactivos de ácido pueden usarse para efectuar esta transformación, incluyendo, pero sin limitación, HBr y HBr/HOAc. La transformación también puede conseguirse usando condiciones básicas, *por ejemplo*, por tratamiento con NaOH/MeOH o a través del uso de reactivos tales como, pero sin limitación, TMSI, TMSBr, TMSCI/Nal y Nal en disolventes tales como acetona, acetonitrilo, DCM, cloroformo y dioxano.

ESQUEMA 8d:

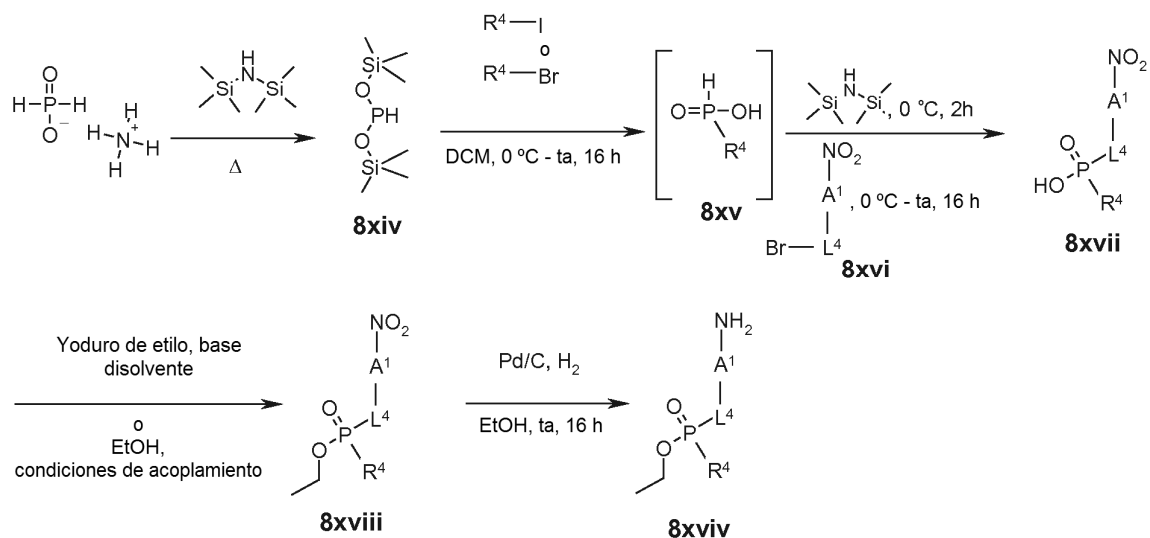


Los fosfonatos pueden alquilarse en un carbono alfa mediante desprotonación con una base fuerte de la cual son ejemplos no limitantes tBuOK, nBuLi, NaH y LDA, después tratamiento con electrófilos de carbono, *por ejemplo*, Mel, DMF y cloroformatos (Esquema 8d) (R^8 y/o el otro R^8 puede ser metilo). El control de la estequiometría de los componentes de la reacción puede proporcionar productos mono- o di-alquilados. Además, el uso secuencial de una base, electrófilo N.º 1, base y electrófilo N.º 2 es otro medio para controlar eficazmente la dialquilación.

Por ejemplo, como se muestra más adelante, pueden monoalquilarse bencilfosfonatos de dialquilo, tales como (4-nitrobencil)fosfonato de dietilo I en el carbono bencilico por reacción con una base fuerte, de la cual LDA es un ejemplo no limitante, seguido de introducción de un haluro de alquilo adecuado, tal como yodometano. El producto monoalquilado así formado puede alquilarse una segunda vez en el carbono bencilico a través de desprotonación con hidruro sódico y reacción con un haluro de alquilo, tal como yodometano para producir el material dialquilado. En el caso que se muestra a continuación, los productos derivados de nitro pueden reducirse para dar las anilinas correspondientes mediante métodos, tales como hidrogenación catalítica.



ESQUEMA 8e:

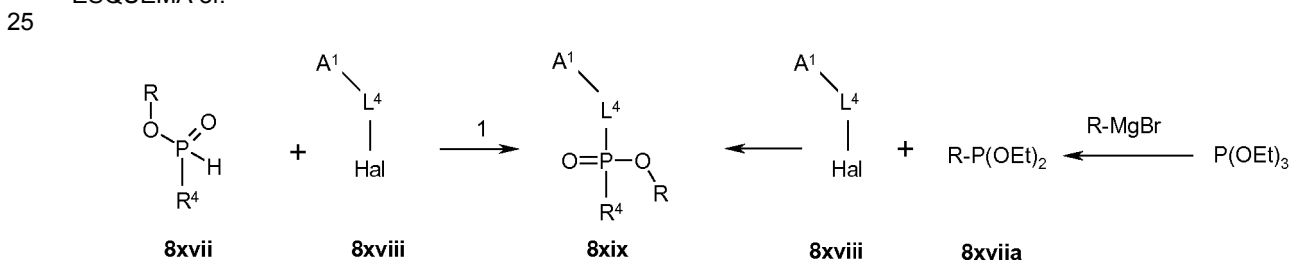


- 5 Los fosfonatos 8xiv pueden obtenerse usando el procedimiento que se muestra en el Esquema 8e. Un fosfonito protegido 8xiv, preparado a partir de fosfinato de amonio disponible en el mercado y hexametildisilazida, puede alquilarse con un haluro de alquilo para proporcionar, *in situ*, el ácido fosfínico 8xv. Pueden obtenerse bromuros o yoduros de alquilo comercialmente o prepararse usando técnicas conocidas para un experto en la materia. El compuesto 8xv puede alquilarse con 8xvi, en sí mismo obtenido comercialmente o preparado usando métodos establecidos, para formar 8xvii. Una tercera alquilación o reacción de acoplamiento se realiza en 8xvii para formar el éster de fosfinato. Una hidrogenación catalítica convencional da la anilina 8xiv que puede usarse en la química, *por ejemplo*, como se describe en los Esquemas 3 y 4.

- 15 Si 8xviii portara una funcionalidad que se ve afectada adversamente por la hidrogenación catalítica (tal como cloro o bromo), deben usarse condiciones de reducción alternativas. Los ejemplos no limitantes de estas condiciones son Fe/HCl, Fe/HOAc y SnCl₂/EtOH.

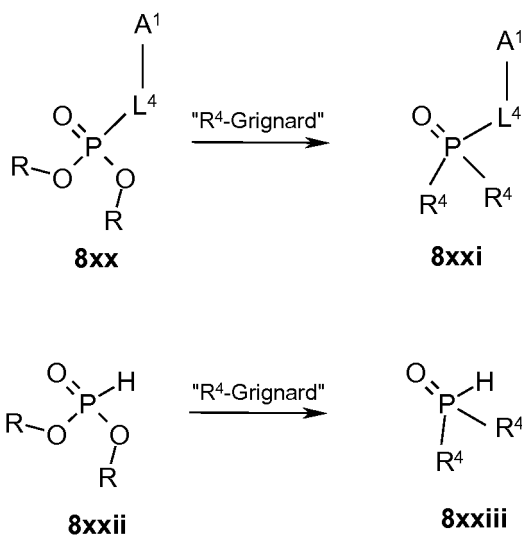
- 20 Los disolventes adecuados para la alquilación final incluyen disolventes apróticos polares, tales como DMF o NMP. Las bases adecuadas incluyen Na₂CO₃, K₂CO₃, o similares; las condiciones de acoplamiento incluyen EDC o PYBOP, en el primer caso puede ser ventajoso usar un acelerante, tal como DMAP. Si se emplean las condiciones de acoplamiento pueden usarse los mismos disolventes o puede ser preferible usar un disolvente inerte, tal como DCM o THF.

ESQUEMA 8f:



- 30 De forma análoga, la reacción de fosfonatos que portan un P-hidrógeno con sulfonatos o haluros de alquilo (por ejemplo, Hal = Cl, Br, I, OTf) en presencia de una base también tiene lugar mediante química de SN₂ como con fosfonatos. Además, los fosfonatos 8xix pueden prepararse tratando el sulfonato o haluro de alquilo 8xviii con un fosfonito de alquilo, tal como 8xviii, en sí mismo preparado tratando fosfito de trietilo con un reactivo de Grignard de acuerdo con el procedimiento de Petnehazy, et al en Synthetic Communications, 2003, **33**, 1665 -1674.

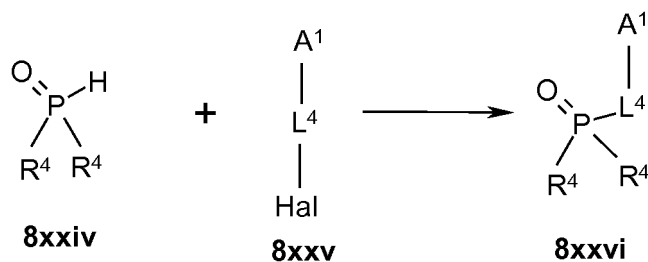
ESQUEMA 8g:



- 5 También puede desearse preparar óxidos de fosfina, tal como mediante una diversidad de métodos que incluyen a través de la reacción de fosfonatos de dialquilo con nucleófilos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, reactivos de Grignard.

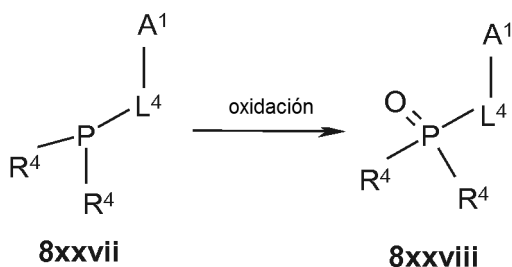
ESQUEMA 8h:

10



- 15 Como en el caso de fosfonatos y fosfinatos, pueden hacerse reaccionar óxidos de dialquil fosfina que portan un P-hidrógeno con sulfonatos o haluros de alquilo (por ejemplo, Hal = Br, I, Cl, OMs) en condiciones básicas o haluros de arilo (por ejemplo, Hal = Br, I, Cl, OTf) en catálisis de metal de transición para formar los derivados P-sustituidos.

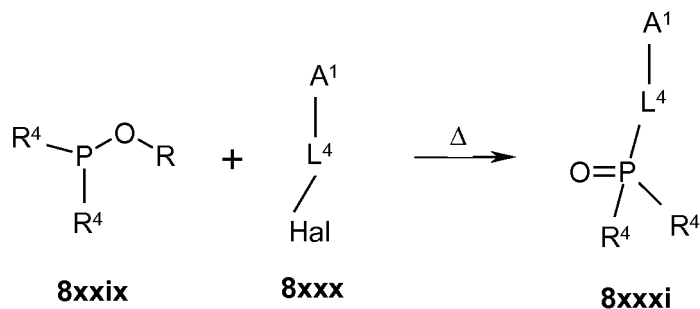
ESQUEMA 8i:



20

Otros métodos para acceder a óxidos de fosfina incluyen la oxidación de fosfinas con oxidantes, tales como, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno.

ESQUEMA 8j:

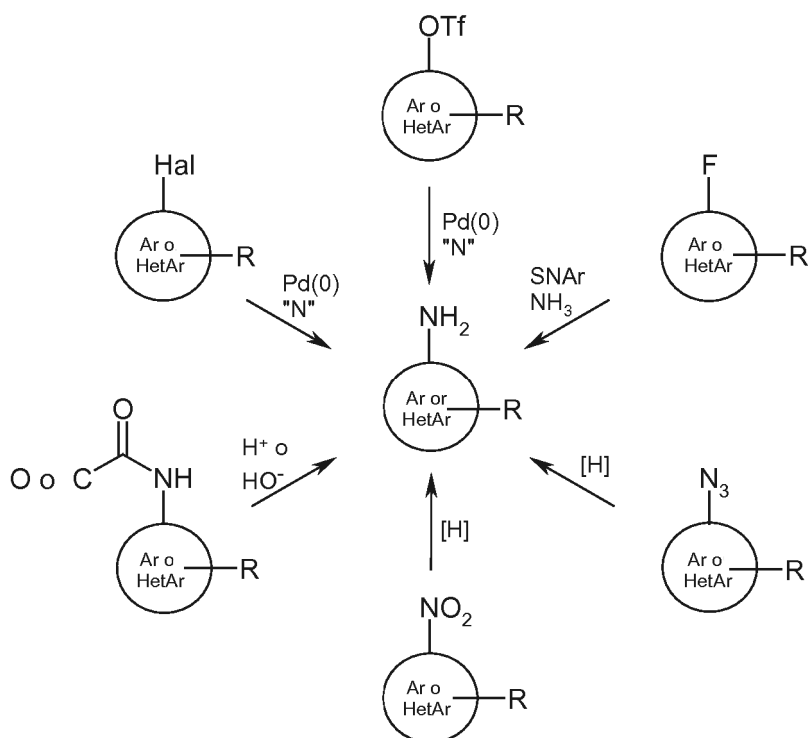


- 5 Además, pueden hacerse reaccionar dialquil alcofosfinas con sulfonatos o haluros de alquilo (por ejemplo, Hal = Br, I, Cl, OMs) para formar óxidos de fosfina mediante química de Michaelis-Arbuzov.

ESQUEMA 9: Interconversión de grupo funcional

- 10 De aplicabilidad general, las diversas funcionalidades que aparecen en moléculas diana y ejemplos (por ejemplo, X en la posición 5 del sistema de pirimidina, o en los grupos *N*-arilo o *N*-bencilo pendientes), pueden introducirse a través de la elección adecuada de materiales de partida, o donde la funcionalidad final no está disponible directamente a través de este proceso, o donde tal funcionalidad puede estar comprometida durante el procedimiento químico posterior para construir la molécula final, pueden usarse funcionalidades alternativas y transformarse posteriormente en la funcionalidad final deseada mediante métodos, y en puntos en la secuencia, determinados fácilmente por un experto en la materia.

- Por ejemplo, una lista no exhaustiva de tales transformaciones incluye las conversiones: Ar/HetAr-OMe → Ar/HetAr-OH (BBr₃), Ar/HetAr-NH₂ → Ar/HetAr-Cl (NaNO₂, CuCl), Ar/HetAr-Br → Ar/HetAr-CN (Pd₂(dba)₃, Zn(CN)₂, DPPF), Me → CO₂H (KMnO₄), CO₂H → CO₂Me (MeOH, H₂SO₄), OH → OAlquilo (Haluro de alquilo, base), CO₂H → CONR'R" (EDC, HOAt, DIPEA, HNR'R"), Ar/HetAr-Br → Ar/HetAr-CO₂Me (Pd₂(dba)₃, DPPF, CO(g), MeOH), Br → CO₂H (tBuLi, CO₂), Ar/HetAr-H → Ar/HetAr-Br (NBS), CN → CO₂H (H₂SO₄ conc.), Ar/HetAr-Br → Ar/HetAr-NR'R" (Pd₂(dba)₃, DPPF, HNR'R"), Ar/HetAr-I/Br → Ar/HetAr-CF₃ (CF₃CO₂Na, CuI, NMP). Otros ejemplos de interconversión de grupo funcional (FGI) relacionados con la generación de sintones de anilina y bencilamina usados para química de SNAr con 2,4-dicloropirimidinas, pirimidinas, o piridinas con grupos desplazables en las posiciones 2 o 4, con otros grupos salientes desplazables, se muestran a continuación.

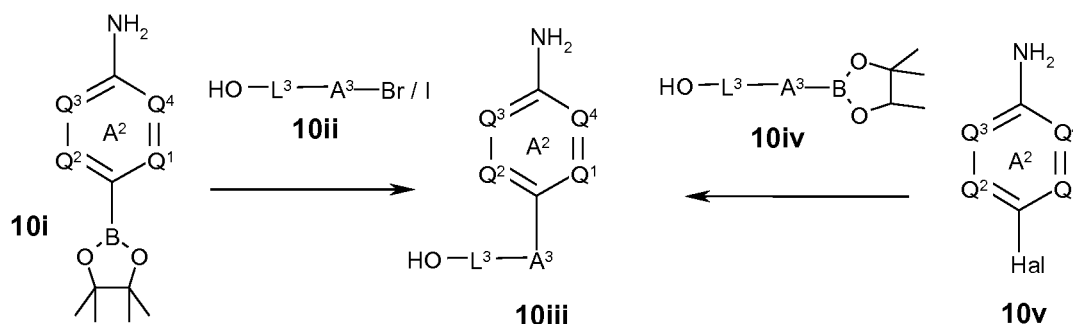


Como se muestra en el Esquema 9, pueden reducirse nitro- o azidobencenos para dar el compuesto de anilina deseado en una diversidad de condiciones. Típicamente, la hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd/C en disolventes, tales como metanol, etanol, acetato de etilo producirán el producto deseado. En el caso de reducción de azida, pueden usarse eficazmente condiciones de Staudinger con Ph₃P. Muchos precursores de anilina están disponibles en el mercado para la conversión en la propia anilina. Pueden hidrolizarse derivados de *N*-acilo, tales como amidas, en condiciones ácidas o básicas para proporcionar la anilina. En el caso de carbamatos, *por ejemplo*, anilinas protegidas con *tert*-butoxicarbonilo (BOC), el grupo acilo puede retirarse con HCl en disolventes, tales como dioxano o a través del uso de TFA en DCM. Las anilinas protegidas con Fmoc requieren condiciones básicas, típicamente piperidina en DMF para retirar el resto acilo.

Cuando R es un grupo de retirada de electrones y/o cuando el sistema aromático es un heterociclo carente de π, un flúor (u otro halógeno o triflato), idealmente conjugado con dicho flúor, puede desplazarse en condiciones de S_NAr con amoniaco en sí mismo o un precursor o equivalente de amoniaco.

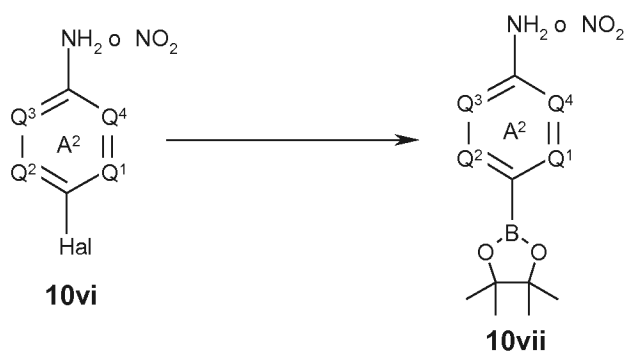
También pueden hacerse reaccionar triflatos y haluros de arilo o heteroarilo en catálisis de metal de transición con precursores o equivalentes de amoniaco para permitir la introducción de una funcionalidad nitrógeno. Un experto en la materia apreciará el gran número de catalizadores, ligandos, bases y disolventes citados en la extensa bibliografía y que están disponibles en el mercado para esta conversión.

ESQUEMA 10a:



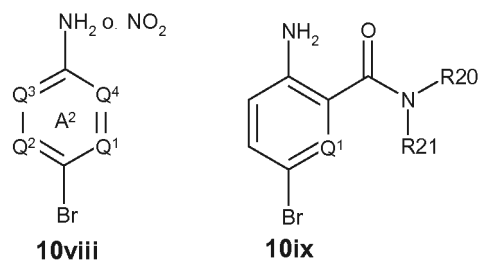
Los intermedios de Fórmula 10iii pueden prepararse usando un acoplamiento de Suzuki entre un ácido aril o heteroaril borónico de fórmula 10i o 10iv y un haluro de arilo o heteroarilo correspondiente de fórmula 10ii o 10v.

ESQUEMA 10b:

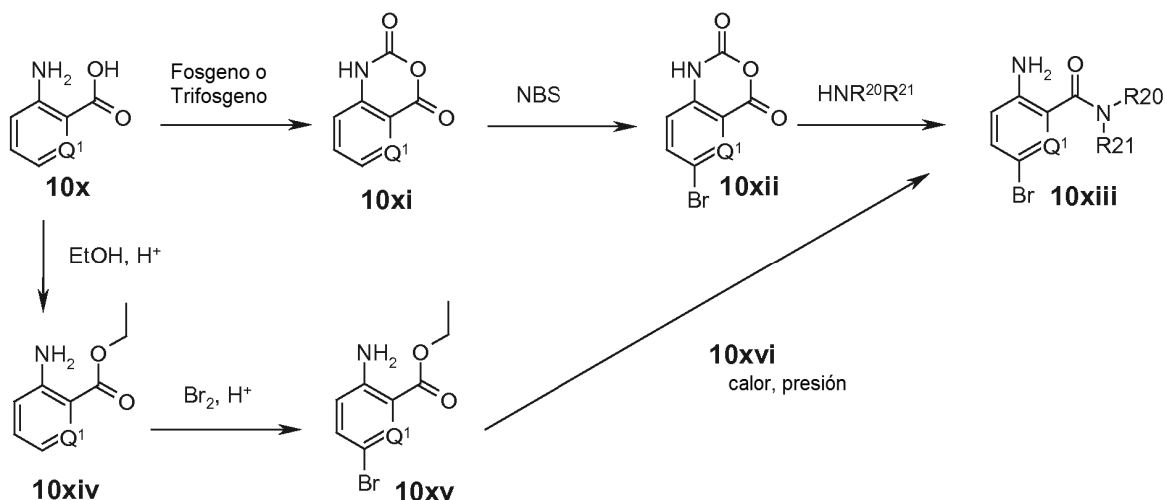


Los compuestos de fórmula 10vii pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 10vi mediante instalación catalizada por Pd del éster borónico, que implica el uso de un haluro de arilo, un catalizador de Pd, KOAc, bis-pinacolatodiboro y un disolvente inerte, tal como dioxano o THF, típicamente calentado.

ESQUEMA 10c:



5 Los intermedios de Fórmula 10ix son ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula 10viii.

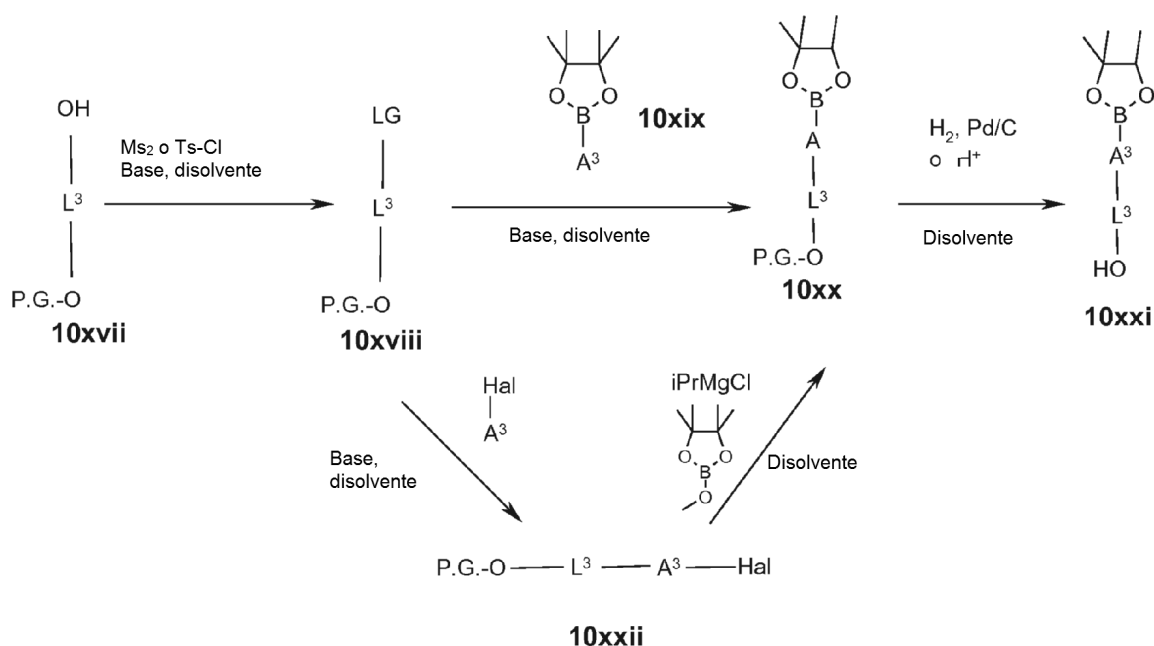


10 10viii (10ix) puede prepararse partiendo de un intermedio de Fórmula 10x disponible en el mercado y formando una benzoxazin-diona de Fórmula 10xi, realizando una bromación con un agente, tal como NBS para dar un compuesto de Fórmula 10xii. Este puede transformarse en la amida 10xiii mediante una reacción con la amina $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$.

15 Como alternativa, 10x puede esterificarse para formar un compuesto de Fórmula 10xiv y bromarse para formar un compuesto de Fórmula 10xv. La amida 10xiii puede formarse a partir de 10xv calentándolo, a presión, con la amina $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ en una mezcla de disolventes, tal como agua/metanol.

Generalmente, las aminas de Fórmula 10xvi están disponibles en el mercado o prepararse fácilmente usando técnicas conocidas en la técnica.

ESQUEMA 10d:



- 5 Los intermedios de Fórmula 10ii y 10iv (Esquema 10A) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula 10xvii o 10xviii que están disponibles en el mercado o prepararse fácilmente por un experto en la materia, como se muestra en la primera etapa del Esquema 10d, anterior.

10 El P.G. en la Fórmula 10xviii se refiere a un grupo protector, tanto un bencilo o THP en la mayoría de los casos, de un modo similar, el LG en la Fórmula 10xviii se refiere a un grupo saliente instalado por el usuario, tal como mesilato o tosilato, u otro grupo saliente, *por ejemplo*, bromo o yodo a partir de un material comercial. El LG puede desplazarse mediante un resto nucleófilo en el heterociclo A³ en presencia de una base y en un disolvente apropiado para formar compuestos de la Fórmula 10xx. Las bases pueden ser K₂CO₃ o Cs₂CO₃, son ejemplos de un disolvente DMF o NMP. Puede requerirse calentamiento.

15 En casos en los que A³ no está disponible en el mercado en forma de su éster borónico, uno puede usar un A³ disponible en el mercado que tenga un halógeno sustituido en la posición adecuada para preparar compuestos de Fórmula 10xxii. Los compuestos 10xxii pueden convertirse en compuestos de Fórmula 10xx mediante un intercambio catalizado por halógeno metálico usando un reactivo de Grignard (como se muestra) u otra base organometálica, tal como especies de butil-litio e inactivando el anión resultante con una especie de borato adecuadamente sustituida.

Una hidrogenación catalítica convencional o un ácido tal como, pero sin limitación, TsOH retirará los grupos protectores bencilo o THP respectivos para proporcionar 10xxi.

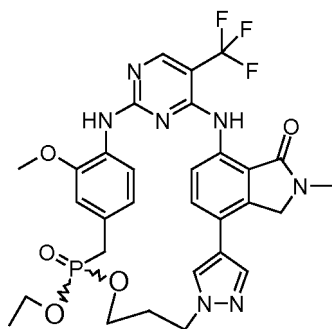
25 PREPARACIONES Y EJEMPLOS

A menos que se indique otra cosa, todos los materiales/reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se registraron espectros de RMN ¹H (400 MHz o 300 MHz) y de RMN ¹³C (100,6 MHz) en instrumentos Bruker o Varian a temperatura ambiente con TMS o el pico de disolvente residual como patrón interno. Las posiciones de línea o múltiples se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se dan como valores absolutos en Hercios (Hz). Las multiplicidades en espectros de RMN ¹H se abrevian de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), quint (quintuplete), m (multiplete), m_c (multiplete centrado), a o ancho (ensanchado), AA'BB'. Las multiplicidades de señal en espectros de RMN ¹³C se determinaron usando la secuencia de pulso DEPT135 y se abrevian de la siguiente manera: + (CH o CH₃), -(CH₂), C_{cuart} (C). Las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) sobre gel de sílice 60 F₂₅₄ (0,2 mm) prerrecubierto con papel de aluminio y visualizado usando luz UV. Se realizó cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (malla 400-230). Se realizó TLC preparativa en placas de gel de sílice 60 Å LK6F de Whatman con un tamaño de 20 x 20 cm y un espesor de 1000 μm. Se adquirió la hidromatriz (= tierra de diatomeas) de Varian.

40 Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa en un sistema de purificación dirigido a masas Waters® equipado con un módulo de gradiente binario 2525, un administrador de muestras 2767, un organizador de fluidos de columna (CFO), un detector de matriz de fotodiodos 2996, una bomba 515 para regeneración de columna, un administrador de reactivos para el flujo de composición, una bomba 515 para dilución en columna, un detector de masas de un

5 solo cuadrupolo ZQ™ equipado con una interfase de electronebulización de rociado Z, controlado por el software MassLynx™ Versión 4.1 con FractionLynx™. Todo el trabajo de purificación se completó usando una columna dual en paralelo Luna C18(2), 21 x 150 mm, 5 μm, un sistema de CL/EM y ARW (ventana de retención acelerada). Las fases móviles fueron agua (TFA al 0,1 %) y acetonitrilo (TFA al 0,1 %); todos los reactivos usados fueron de calidad de HPLC. El caudal fue 30 ml/min. Después de las columnas, un divisor de flujo de cartuchos de CL 1:1000 permitió transferir una pequeña porción del eluyente en el detector de UV y, posteriormente, una porción del 10 % en la ZQ EM. La fuente de electronebulización se ajustó a un voltaje capilar de 3,0 kV, un voltaje de cono de 30 V, una temperatura de fuente de 110 °C, una temperatura de desolvatación de 350 °C, un flujo de gas de desolvatación de 600 l/h, y un flujo de gas de cono de 60 l/h. Para el analizador, el multiplicador se ajustó a 550 para el método de ajuste preparativo.

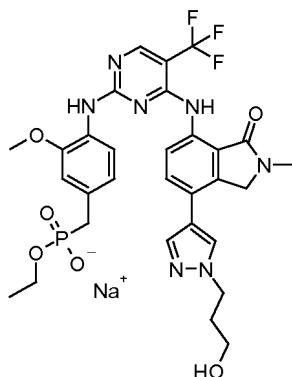
15 Se recogieron datos de CL-EM analítica en tres instrumentos designados de la siguiente manera: ZQ3, UPLC-TOF, y UPLC-SQD. ZQ3 es un Agilent 1100 HPLC equipado con un autoinyector HP Serie 1100 y un Waters Micromass ZQ2000 para ionización. El sistema utiliza una columna XBridge C18, tamaño de partícula 3,5 μ, 4,6 x 50 mm, con una fase móvil de acetonitrilo (A) y ácido fórmico al 0,01 % en HPLC agua (B) y el caudal es 1 ml/min. Los métodos usados en este instrumento se distinguen por un tiempo de ejecución de 4 o 5 minutos, los perfiles de gradiente son como se indica a continuación: A al 5 % a 0,00 min, A al 90 % a 2,00 min, A al 90 % a 2,50 min, A al 5 % a 3,00 min, A al 5 % a 4,00 min para el método polar de 4 min; A al 1 % a 0,00 min, A al 90 % a 3,00 min, A al 90 % a 3,50 min, A al 1 % a 4,00 min, A al 1 % a 5,00 min para el método vvpolar de 5 min; A al 5 % a 0,00 min, A al 90 % a 3,00 min, A al 90 % a 3,50 min, A al 5 % a 4,00 min, A al 5 % a 5,00 min para el método polar de 5 min; y A al 25 % a 0,00 min, A al 99 % a 3,00 min, A al 99 % a 3,50 min, A al 25 % a 4,00 min, A al 25 % a 5,00 min para el método no polar de 5 min. El instrumento Waters Micromass ZQ2000 utiliza ionización por electronebulización en modo positivo (EN+) o negativo (ES-) y también puede utilizar ionización química a presión atmosférica en modo positivo (AP+) o negativo (AP-). UPLC-TOF es un sistema Waters UPLC-LCT Premier que consiste en un ACQUITY UPLC equipado con un administrador de muestras ACQUITY y LCT Premier XE MS para ionización. Este usa una columna ACQUITY UPLC BEH® C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm, con una fase móvil de acetonitrilo (A) y ácido fórmico al 0,01 % en agua (B). El caudal es 0,6 ml/min, el tiempo de ejecución es 3 min, y el perfil de gradiente es A al 5 % a 0,00 min, A al 5 % a 0,2 min, A al 90 % a 1,50 min, A al 90 % a 2 min, A al 5 % a 2,2 min, A al 5 % a 5 min para el método polar de 3 min; Además, el caudal es 0,7 ml/min, el tiempo de ejecución es 2 min, y el perfil de gradiente es A al 10 % a 0,00 min, A al 90 % a 1 min, A al 90 % a 1,50 min, A al 10 % a 1,6 min, A al 10 % a 2 min, para el método polar de 2 min. La LCT Premier XE MS utilizó ionización por electronebulización en modo positivo (ES+) o negativo (ES-), así como positivo (AP+) o negativo (AP-) en W. El sistema Waters UPLC-SQD consiste en un administrador de muestras ACQUITY unido a detectores ACQUITY SQ MS y ACQUITY PDA. Este usa una columna ACQUITY UPLC BEH® C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm, con una fase móvil de ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (B). El caudal es 1,0 ml/min, el tiempo de ejecución es 2 min, y el perfil de gradiente es A al 85 % a 0,00 min, A al 1 % a 1,50 min, A al 1 % a 1,80 min, A al 60 % a 2,0 min para el método analítico de 2 min; el caudal es 0,8 ml/min, el tiempo de ejecución es 2 min, y el perfil de gradiente es A al 60 % a 0,00 min, A al 1 % a 1,00 min, A al 1 % a 1,85 min, A al 85 % a 2,0 min para el método no polar de 2 min; y el caudal es 0,8 ml/min, el tiempo de ejecución es 2 min, y el perfil de gradiente es A al 30 % a 0,00 min, A al 1 % a 1,00 min, A al 1 % a 1,85 min, A al 30 % a 2,0 min para el método muy poco polar de 2 min. la detección UV es a 254 nm, y la EM utiliza ionización por electronebulización en modo positivo (ES+). Todos los puntos de fusión se determinaron con un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Se obtuvieron análisis elementales mediante un Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA.



45 Ejemplo 1: 10-óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}] tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona y 10-óxido de (10S)-10-Etoxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14, 17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona

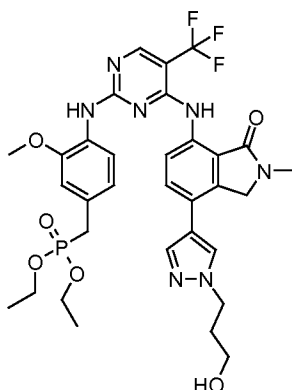
50 Un suspensión en agitación de etil 4-([4-({7-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato sódico (Compuesto 1A, 50,0 mg, 0,07 mmol) y PYBOP (191,7 mg, 0,3684 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) y DMF (10 ml) se cargó con DIPEA (0,07 ml,

0,4 mmol) y se agitó durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron en un sistema de FI Teledyne ISCO CombiFlash® (eluyendo con MeOH al 1-10 %:CH₂Cl₂). El material aislado se purificó una segunda vez, usando una SFC [Thar; Chromegabond Pyridyl Amide (5 μ, 120 Å, 15 cm x 20 mm); isopropilamina al 0,2 % en IPA, gradiente isocrático al 40 %] para dar el producto deseado como 6,5 mg de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 1,77 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 2, 7,9 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,70-3,83 (m, 4H), 3,54-3,70 (m, 3H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,06-2,30 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 658,20 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,32 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).



Compuesto 1A: Etil (4-([4-({7-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato sódico

Una suspensión de (4-([4-({7-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1B, 255 mg, 0,36 mmol) y yoduro sódico (606 mg, 4,04 mmol) en 2-butanona (5 ml) se sometió a 7 horas de irradiación de microondas a 120 °C. Se precipitó un sólido, que se retiró por filtración, se enjuagó varias veces con acetona enfriada con hielo, y se secó concienzudamente para proporcionar el compuesto deseado como 277 mg de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,26 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,45 (s a, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 2H), 3,45 (c, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,77 (d, *J* = 19,7 Hz, 2H), 1,94 (quint., *J* = 5,9 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 676,30 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,06 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Compuesto 1B: (4-([4-({7-[1-(3-Hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Una solución de (4-([4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 897 mg, 1,98 mmol) y 7-amino-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 1C, 634 mg, 2,21 mmol) en TFE (12 ml) se cargó con TFA (654 mg, 5,74 mmol) y se irradió en un reactor de microondas durante 1 h a 105 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío. El residuo, disuelto en MeOH y enfriado a 0 °C, se cargó con 7,0 M de NH₃ en MeOH (5 ml) y después se calentó a ta durante 2 h. La suspensión se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO CombiFlash® (eluyendo con MeOH al 0-10 %:CH₂Cl₂) para aislar el compuesto deseado como 1,10 g de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H),

8,06-8,63 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,10 (t. a., $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96 (td a., $J = 2,3, 8,0$ Hz, 1H), 4,53-4,67 (m, 3H), 4,21 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 4,00 (cd, $J = 7,1, 8,1$ Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J = 20$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,97 (quint., $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7$ Hz, 6H). EM (IEN): m/z 704,23 (100) $[M+H]^+$. HPLC: $t_R = 3,73$ min (ZQ3: polar de 5 min).

5

Compuesto 1C: 7-Amino-4-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Una suspensión de 4-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 1D, 920 mg, 2,91 mmol) y Pd al 10 %/C (50 % de H₂O) (1,41 g, 0,66 mmol) en EtOH (85 ml) se hidrogenó a ta durante 2 h. La mezcla en bruto se filtró a través de una capa de Celite, se enjuagó concienzudamente con MeOH y EtOAc, se concentraron al vacío, y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO CombiFlash® (eluyendo con MeOH al 0-5 %:CH₂Cl₂) para aislar el compuesto deseado como 634 mg de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,59 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,41 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,94 (quint., $J = 6,1$ Hz, 2H). EM (IEN): m/z 287,13 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 0,89$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

10

15

Compuesto 1D: 4-[1-(3-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Una suspensión de 2-metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 1I, 1,825 g, 5,736 mmol), 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (1,45 g, 7,07 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (510 mg, 0,62 mmol), y carbonato potásico (2,4 g, 17,3 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml) se irradió en un reactor de microondas durante 45 min a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron usando un sistema de FI Teledyne ISCO CombiFlash® (eluyendo con MeOH al 0-15 %:CH₂Cl₂) para aislar el compuesto deseado como 920 mg de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,43 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,98 (quint., $J = 6,6$ Hz, 2H). HRMS (IEN): m/z 317,11 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 0,91$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

20

25

30

Compuesto 1E: (4-[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencilfosfonato de dietilo

Se añadió dicloruro de cinc 1,0 M en éter (4,07 ml, 4,07 mmol) a una solución de la 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina disponible en el mercado (0,8 g, 3,70 mmol) en 1,2-dicloroetano (6,7 ml) y t-BuOH (6,7 ml). Después de 30 minutos, se añadió (4-amino-3-metoxibencilfosfonato de dietilo (Compuesto 1F, 1,01 g, 3,70 mmol), seguido de trietilamina (0,567 ml, 4,07 mmol) mientras se mantenía la temperatura a ~25 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche antes de inactivar con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (15 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. Este material en bruto se purificó inicialmente usando un sistema de FI Teledyne ISCO CombiFlash®, eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM, seguido de HPLC preparativa (MDP) para proporcionar 1,09 g del compuesto del título (70 %). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 3,23 -3,29 (m, 2H), 3,90 -3,95 (m, 3H), 4,01 -4,13 (m, 4H), 6,90 -6,96 (m, 1H), 7,03 (m, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).

35

40

45 Compuesto 1F: (4-Amino-3-metoxibencilfosfonato de dietilo

Una solución de (3-metoxi-4-nitrobencilfosfonato de dietilo (Compuesto 1G, 1,07 g, 3,54 mmol) en etanol (10,0 ml) se cargó con paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (0,38 g). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con gas de hidrógeno (3 x) y se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como 0,78 g de un aceite de color naranja (80 %). Este material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. EM (IEN): m/z 274,01 $[M+H]^+$.

50

Compuesto 1G: (3-Metoxi-4-nitrobencilfosfonato de dietilo

55

Una mezcla de 4-(clorometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Compuesto 1H, 1,1 g, 5,46 mmol) y trietilfosfito (1,09 g, 6,55 mmol) se calentaron a 100 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un aceite de color negro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en un sistema de FI Teledyne ISCO CombiFlash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como 1,08 g de un aceite de color naranja (65 %). EM (IEN): m/z 304,0902 $[M+H]^+$.

60

Compuesto 1H: 4-(Clorometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno

65 Una mezcla de (3-metoxi-4-nitrofenil)metanol (0,5 g, 2,73 mmol) y cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,09 mmol) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del

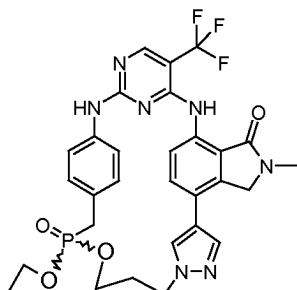
título en forma de un sólido de color castaño, 0,55 g (rendimiento del 100 %). Este material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 4,00 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). EM (IEN): *m/z* 202,03 [M+H]⁺ (UPLC-TOF: polar de 3 min).

5 Compuesto 1I: 2-Metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Una mezcla de Pd₂(dba)₃ (2,02 g, 2,21 mmol) y triciclohexilfosfina (2,48 g, 8,85 mmol) en dioxano desgasificado con nitrógeno (375 ml) se agitó durante 30 minutos y a continuación se trató con 4-bromo-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (Compuesto 1I, 20,0 g, 73,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (24,4 g, 96 mmol) y KOAc (11,58 g, 118,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter diisopropílico (100 ml) y se filtró para dar 2-metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3) en forma de un sólido de color amarillo (16,0 g, 68 %). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,34 (s, 12H), 3,24 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H).

15 Compuesto 1I: 4-Bromo-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Una solución 8 M de metilamina en etanol (10 ml, 80 mmol) se añadió a una solución de 3-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo en THF (30 ml) y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró con agua. Los sólidos producidos se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar 4-bromo-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. A una suspensión fría de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (60 g, 265 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (60 ml) se añadió una mezcla preenfriada de ácido nítrico conc. (12,5 ml, 265 mmol) y ácido sulfúrico conc. (60 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua (300 ml) y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). Los sólidos se suspendieron en isopropanol (200 ml) y calentaron en un baño de vapor durante 10 minutos. La mezcla se enfrió y el sólido se recogió por filtración y se secó al aire para proporcionar 53 g del compuesto del título (74 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).



30 Ejemplo 2: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3, 12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo [21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona

Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando etil (4-[[4-({7-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato sódico (Compuesto 2A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 0,50 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 3,68 (tt, *J* = 5,4, 10,4 Hz, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,05-2,24 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 628,17 [M+H]⁺. HPLC: *t*_R = 1,30 min (ZQ3: polar de 5 min).

45 Compuesto 2A: Etil (4-[[4-({7-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato sódico

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1A usando (4-[[4-({7-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 2B). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s a, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,46-9,05 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,10-7,53 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,70 (quint., *J* = 7 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 (d, *J* = 20,2 Hz, 2H), 1,96 (quint., *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H) [oscurecido por protón de OH]. HRMS (IEN): *m/z* 646,14 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,16 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

55 Compuesto 2B: (4-[[4-({7-[1-(3-Hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino)-5-

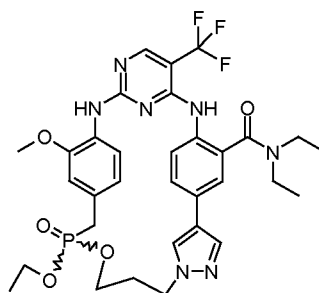
(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de dietilo

Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 2C) y 7-amino-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 1C). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,01-4,12 (m, 4H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 20,7 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,10 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (EN⁺): m/z 674,21 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,33 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

10 Compuesto 2C: (4-[[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil) fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1E reemplazando el Compuesto 1F por fosfonato de dietil-4-aminobencilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,22 -1,32 (m, 6H), 3,17 -3,28 (m, 2H), 3,98 -4,10 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H).

15



Ejemplo 3: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-N,N-dietil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-Óxido de (10R)-10-etoxi-N,N-dietil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

20

A una suspensión en agitación de hidrógeno (4-[[4-((2-(dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 3A, 167,1 mg, 0,237 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (739,4 mg, 1,42 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) y DMF (30 ml), se añadió DIPEA (0,2 ml, 1 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución semisaturada de bicarbonato sódico (1x) y después con salmuera (2 x). Las capas acuosas de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. La mezcla en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 0 → 10 % en DCM] para producir el producto deseado (69,7 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,18 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 -4,07 (m, 2H), 3,76 -3,87 (m, 5H), 3,36 -3,46 (m, 2H), 2,98 -3,13 (m, 4H), 2,29 (quint., J = 5,8 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,72 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 688,81 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,14 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

25

30

35

Compuesto 3A: Hidrógeno (4-[[4-((2-(dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

40

Una mezcla de (4-[[4-((2-(dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 3B, 228 mg, 311 μmol), yoduro sódico (158 mg, 1,06 mmol) en piridina (3,52 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h y después se concentró al vacío hasta un sólido que se purificó por un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [gradiente de elusión: MeOH al 5 % → 95 % en agua durante 25 VC usando una columna de FI C-18] para producir el producto deseado (167 mg, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,01 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,32 (t, J = 6,69 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 -3,80 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,14 -3,23 (m, 2H), 2,85 (d, J = 19,96 Hz, 2H), 2,07 -2,16 (m, 2H), 1,11 (t, J = 6,82 Hz, 6H), 0,90 (s, 3H). EM (IEN): m/z 706,80 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,07 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

45

50

Compuesto 3B: (4-[[4-((2-(Dietilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

55 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-

metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 282,1 mg, 0,62 mmol) y 2-amino-N,N-dietil-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]benzamida (Compuesto 3C, 196,7 mg, 0,62 mmol) para proporcionar 228 mg del compuesto del título (50 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,02, 8,34 Hz, 1H), 7,59 -7,67 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,97 (s a, 1H), 6,57 (s a, 1H), 4,32 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 3,99 (quint., J = 7,14 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,43 -3,52 (m, 2H), 3,08 -3,22 (m, 4H), 2,11 (quint., J = 6,57 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,07 Hz, 6H), 1,11 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 0,97 (s a, 3H). EM (IEN): m/z 734,85 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,22 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 3C: 2-Amino-N,N-dietil-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]benzamida

Una suspensión de 2-amino-5-bromo-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 3D, 326 mg, 1,20 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 0,33 g, 1,32 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (1:1) (106,8 mg, 0,13 mmol) y carbonato potásico (0,50 g, 3,64 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml, 50 mmol) a H₂O (1 ml, 60 mmol) se evacuó y se cargó con argón (3x). La muestra se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. El producto en bruto se concentró al vacío hasta un sólido y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 0 → 5 % en DCM] para producir el producto deseado (197 mg, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, J = 0,51 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,02, 8,34 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 3,33 -3,60 (m, 6H), 2,05 (quint., J = 6,57 Hz, 2H), 1,04 -1,35 (m, 6H). EM (IEN): m/z 317,59 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 0,74 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 3D: 2-Amino-5-bromo-N,N-dietilbenzamida

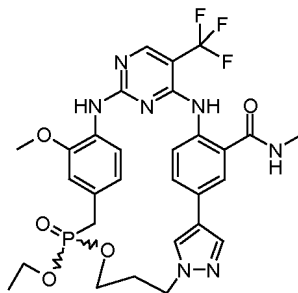
Una solución de anhídrido 5-bromoisatoico (2,00 g, 8,26 mmol) en THF (53,62 ml, 661,1 mmol) se trató con dietilamina (1,28 ml, 12,40 mmol) y se dejó en agitación durante una noche a ta. La mezcla se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 0 → 4 % en DCM] para proporcionar 326 mg del compuesto del título (15 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24 (dd, J = 2,27, 8,84 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 3,43 (s a, 4H), 1,18 (s a, 6H). EM (IEN): m/z 271,41 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,09 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 3E: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol

Una mezcla desoxigenada de 1-[3-(benciloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 3F, 505 mg, 1,48 mmol) y Pd al 10 %-C (100 mg) en EtOH (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado como 370 mg de un aceite de color amarillo claro (99 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,32 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,33 (s, 12H).

Compuesto 3F: 1-[3-(Benciloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,0 g, 26 mmol), carbonato potásico (4,27 g, 30,9 mmol) y 1-bromo-3-benciloxipropano (6,20 g, 27,0 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante una noche, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema ISCO: EtOAc/Heptano = 30-70 %) para proporcionar 7,67 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (87 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,33 (s, 12H). EM (EN⁺): m/z = 343,36 [MH⁺]. HPLC: t_R = 4,20 min (ZQ3: polar de 5 min).



Ejemplo 4: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida.

Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 4A, 173 mg, 260 μmol) para proporcionar 70 mg del producto deseado (41 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,15, 8,46 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 6,57, 8,34 Hz, 2H), 6,81 (t, *J* = 1,77 Hz, 1H), 6,41 (td, *J* = 2,27, 8,34 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H), 3,94 -4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 -3,80 (m, 2H), 3,11 -3,28 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,19 -2,31 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 646,69 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,10 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

10 Compuesto 4A: Hidrógeno (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil]fosfonato de etilo

15 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A con (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo (234 mg, 338 μmol) para producir 156 mg del producto deseado (70 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 -8,36 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,02, 8,59 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,82 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (t, *J* = 6,95 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 2,92 -3,02 (d, *J* = 21,9 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (t, *J* = 6,44 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 664,21 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,13 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

20 Compuesto 4B: (4-[[4-({4-[1-(3-Hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)-fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil]-fosfonato de dietilo

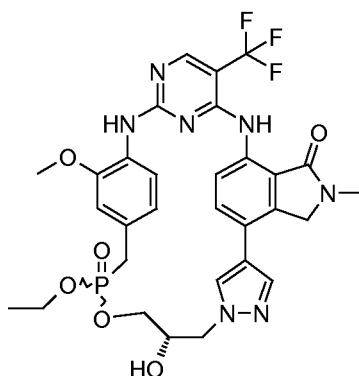
25 Se preparó de manera análoga al compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida (Compuesto 4C, 330 mg, 1,2 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): *m/z* = 692,59 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,11 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 4C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida

30 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 2-amino-5-bromo-*N*-metilbenzamida (920 mg, 4,0 mmol) para dar el compuesto del título como 0,35 g de un sólido de color blanco (32 %, en dos etapas). RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,00 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* = 275,29 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 2,50 min (ZQ3: polar de 5 min).

35 Compuesto 4D: 2-Amino-5-bromo-*N*-metilbenzamida

40 A una solución de anhídrido 5-bromoisatoico (4,84 g, 20,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió MeNH₂ 2 M/THF (15 ml, 30 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): *m/z* = 229,03/231,06 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 3,14 min (ZQ3: polar de 5 min).



45 Ejemplo 5: 10-Óxido de (7*S*,10*S*)-10-etoxi-7-hidroxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona y 10-óxido de (7*S*,10*R*)-10-etoxi-7-hidroxi-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona.

50 Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno [4-({4-({7-1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 5A, 180 mg, 260 μmol) para producir 2,8 mg del producto deseado

(1,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 -7,81 (m, 1H), 7,70 -7,75 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (td, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,64 -4,71 (m, 1H), 4,57 -4,62 (m, 1H), 4,37 -4,55 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,83 -3,94 (m, 5H), 3,72 (ddd, *J* = 7,1, 8,3, 10,1 Hz, 1H), 3,37 -3,64 (m, 2H), 3,09 -3,22 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 674,63 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,05 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 5A: Hidrógeno [4-({4-[(7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo

Este material se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando [4-({4-[(7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo (Compuesto 5B, 254 mg, 353 μmol) para producir 184mg del producto deseado (75 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,08 -8,16 (m, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 4,17, 14 Hz, 3H), 4,16 -4,26 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 4,6, 7,3 Hz, 1H), 3,88 -3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,10 (s a, 3H), 3,01 -3,08 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 692,21 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,10 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 5B: [4-({4-[(7-{1-[(2S)-2,3-Dihidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 7-amino-4-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 5C, 337 mg, 742 μmol) para proporcionar 254 mg del producto deseado (48 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 -7,77 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,37 (dd, *J* = 4,3, 13,9 Hz, 1H), 4,15 -4,24 (m, 1H), 4,00 -4,14 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,52 -3,56 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,26 (dt, *J* = 2,7, 7 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* 720,23 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,12 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 5C: 7-Amino-4-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1C reemplazando el Compuesto 1D por 4-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 5D, 1,96 g) para proporcionar 1,03 g del producto deseado (90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,38 -4,47 (m, 3H), 4,24 (dd, *J* = 1,4, 5,7 Hz, 2H), 4,01 (dd, *J* = 6,3, 8,6 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 5,7, 8,5 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,24 -1,35 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* 343,15 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,09 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 5D: 4-(1-[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por Compuesto 1L y el Compuesto 3E por 1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Compuesto 5E) para proporcionar 1,96 g del producto deseado (99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 -7,85 (m, 2H), 7,74 -7,80 (m, 1H), 7,65 -7,73 (m, 1H), 4,46 -4,58 (m, 3H), 4,36 (dd, *J* = 5,05, 13,39 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 6,44, 8,72 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 6,06, 8,59 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,34 -1,44 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* 373,16 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,16 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

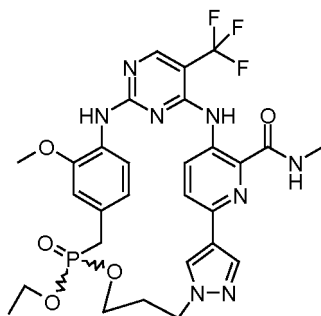
Compuesto 5E: 1-[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,0 M, 6,91 ml, 13,82 mmol) a una solución de 1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-4-yodo-1*H*-pirazol (Compuesto 5F, 2,13 g, 6,91 mmol) en THF (60 ml, 800 mmol) a ta. Después de 10 minutos, la mezcla se trató con 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,40 ml, 20,74 mmol) y se agitó durante 20 minutos más a ta. Después, la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y la mezcla se concentró al vacío hasta un sólido. El producto en bruto se disolvió en DCM, se lavó con agua (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite transparente. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [EtOAc al 0 → 20 %/hexanos] para proporcionar 1,12 g del compuesto del título (53 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,36 -4,44 (m, 1H), 4,21 -4,34 (m, 2H), 4,05 (dd, *J* = 6,3, 8,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 5,9, 8,7 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 6H), 1,25 (s, 12H). EM (IEN): *m/z* 309,00 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,42 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 5F: 1-[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-4-yodo-1*H*-pirazol

Una mezcla de 4-yodopirazol (1,40 g, 7,21 mmol), *p*-toluenosulfonato de (*R*)-(-)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (2,27 g, 7,93 mmol), Cs₂CO₃ (3,52 g, 10,8 mmol) y DMF (10 ml, 100 mmol) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró

al vacío hasta un sólido, que se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [EtOAc al 0 → 20 %/Heptano] para proporcionar 2,13 g del compuesto del título (96 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,43 (dd, *J* = 4,8, 6,1 Hz, 1H), 4,24 -4,28 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 6,3, 8,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 6,1, 8,6 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,34 -1,37 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* 309,01 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).



10 Ejemplo 6: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26, 29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26, 29-undecaeno-24-carboxamida

15 Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 6A, 227 mg, 0,342 mmol). Este compuesto requirió purificación adicional usando cromatografía de intercambio iónico (columna SCX, eluyendo en primer lugar con 3 volúmenes de columna de MeOH, seguido de 3 volúmenes de columna de NH₃/MeOH) para aislar el compuesto del título como 84 mg un sólido de color blanco (30 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (c, *J* = 5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,43 (td, *J* = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 4,38 -4,53 (m, 2H), 4,04 -4,15 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,69 -3,83 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 21 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,21 -2,35 (m, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 647,73 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

25 Compuesto 6A: Hidrógeno (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

30 Se preparó de manera análoga al compuesto 3A usando (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 6B, 0,330 g, 0,476 mmol) para aislar 227 mg del compuesto del título (72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,04 -7,12 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (s a, 1H), 4,14 -4,21 (m, 2H), 3,67 -3,69 (m, 3H), 3,61 -3,67 (m, 2H), 3,43 -3,49 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,76 (d, *J* = 19,7 Hz, 2H), 1,92 (quint., *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 665,72 [M+1]⁺; UPLC: *t_R* = 1,11 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

40 Compuesto 6B: (4-{{4-{{6-[1-(3-Hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6C, 220,0 mg, 0,7991 mmol) para proporcionar 337 mg del compuesto del título (68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,19 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,36 -8,44 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 (td, *J* = 2,3, 8 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,97 -4,11 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (c, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 21,1 Hz, 2H), 3,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,11 (quint., *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H) [oscurecido por protón de OH]. EM (EN+): *m/z* 693,75 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

50 Compuesto 6C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

55 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 700 mg, 3 mmol) para aislar 386 mg del compuesto del título en forma de una espuma higroscópica (46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,68 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,02 (d, *J* = 5,01 Hz, 3H), 2,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,11 (td, *J* = 6, 12,3 Hz, 2H).

Compuesto 6D: 3-Amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

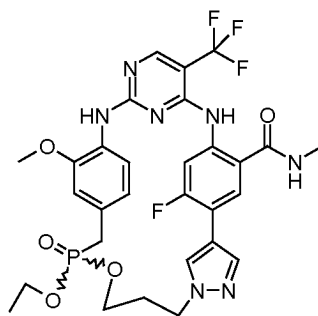
Una solución 10 M de metilamina en H₂O (30,0 ml, 386 mmol) se añadió a un reactor de acero inoxidable que contenía éster etílico del ácido 3-amino-6-bromopiridin-2-carboxílico (Compuesto 6E, 7,614 g, 31,07 mmol) en MeOH (20,0 ml). El reactor se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío, formando un precipitado de color amarillo que se recogió por filtración. También se recogió el precipitado adicional formado en el filtrado. Los precipitados combinados se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como 6,18 g de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s a, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,02 (s a, 2H), 2,97 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H).

Compuesto 6E: Éster etílico del ácido 3-amino-6-bromopiridin-2-carboxílico

Una suspensión de 3-aminopicolinato de etilo (Compuesto 6F, 4,15 g, 25,0 mmol) en H₂O (30,0 ml) se trató con suficiente ácido sulfúrico para posibilitar la disolución (~1 ml). Se añadieron 2 ml de los 10,7 ml totales de ácido acético que usa en esta reacción para hacer la mezcla de reacción en su mayoría homogénea. Una solución de bromo (1,29 ml, 25,0 mmol) en el AcOH restante (8,7 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción en agitación vigorosa, formando un precipitado de color naranja. La mezcla se dejó en agitación durante 15 min. La suspensión espesa resultante de color amarillo-naranja se filtró para recoger un precipitado de color amarillo. El filtrado se neutralizó con K₂CO₃ acuoso saturado y el precipitado adicional que se formó se recogió por filtración y se combinó con el precipitado recogido previamente. Los precipitados combinados se secaron y se recristalizaron en EtOH (durante una noche en la oscuridad) para aislar 4,24 g de cristales de color naranja pálido. El licor madre se purificó en un sistema ISCO Combiflash eluyendo con MeOH al 0 -5 %/DCM. Para aislar 0,58 g más del producto deseado para un total de 4,82 g (79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,29 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (s a, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). EM (IEN): *m/z* 244,94 (100), 246,92 (100) [M+H]⁺. HPLC: *t*_R = 3,45 min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 6F: 3-Aminopicolinato de etilo

Una solución de ácido 3-aminopicolínico (5,00 g, 36,2 mmol) en EtOH (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (6,0 ml, 110 mmol) se calentó a 100 °C y se agitó durante 5 días. La mezcla enfriada se concentró a ~20 ml y se vertió sobre hielo. Esta mezcla se trató con amoníaco acuoso (NH₄OH, conc.) hasta pH >7. Esta se extrajo dos veces con 100 ml de EtOAc. La capa acuosa basicada se saturó con sal y se extrajo de nuevo con 100 ml de EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4,15 g de un sólido de color blanquecino (69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,27 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (s a, 2H), 7,17 -7,22 (m, 1H), 7,24 -7,29 (m, 1H), 7,84 (dd, *J* = 4, 1,5 Hz, 1H). EM (IEN): *m/z* = 167,06 [M+H]⁺. HPLC: *t*_R = 2,76 min (ZQ3: vvpolar de 5 min).



Ejemplo 7: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-26-fluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15,12,5,17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-26-fluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15,12,5,17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{[4-{{5-fluoro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 7A, 50,0 mg, 0,0734 mmol) para proporcionar 7,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 15 %). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 -6,54 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 -3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 -3,79 (m, 1H), 3,59 -3,69 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 21,5 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 21,5 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (quint., *J* = 6 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 664,18 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,39 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 7A: Hidrógeno (4-{{[4-{{5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3A usando (4-{{[4-{{5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 7B) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 -8,00 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (quint., J = 7 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 -3,04 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,10 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 682,21 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,16 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 7B: (4-{{[4-{{5-Fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

15 Una suspensión de (4-{{[4-{{4-bromo-5-fluoro-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 7C, 400 mg, 0,60 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E 258 mg, 1,02 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (49,17 mg, 0,06 mmol), y carbonato potásico (252 mg, 1,82 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 x). La muestra se irradió en el microondas a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 85:15) para proporcionar el compuesto del título como 345 mg de un sólido de color amarillo (81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 11,84 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (ddd, J = 1,8, 2,2, 8,4 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,91 - 4,00 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,39 -3,45 (m, 2H), 3,19 -3,27 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,96 (quint., J = 6,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z 710,22 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,42 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

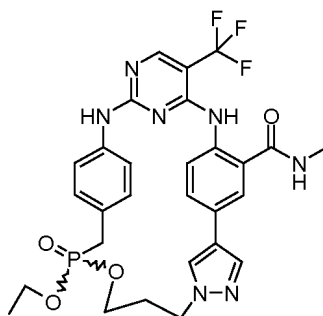
30 Compuesto 7C: (4-{{[4-{{4-Bromo-5-fluoro-2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-5-bromo-4-fluoro-N-metilbenzamida (Compuesto 7D, 0,327 g, 1,32 mmol) para proporcionar el compuesto del título como 642 mg de un sólido de color blanco (rendimiento del 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,94 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 3,93 -4,02 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,18 -3,27 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z 664,09 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,60 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

40 Compuesto 7D: 2-Amino-5-bromo-4-fluoro-N-metilbenzamida

45 Una solución de ácido 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzoico (2,00 g, 8,55 mmol), clorhidrato de metilamina (0,692 g, 10,2 mmol), TBTU (2,74 g, 8,55 mmol), y DIPEA (4,46 ml, 25,6 mmol) en DCM (15,0 ml) se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y se extrajo con DCM (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como 2,54 g de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,11 (s a, 1H), 5,66 (s a, 2H), 2,96 (d, J = 4,8 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 248,91 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 3,26 min (ZQ3: polar de 5 min).

50



55 Ejemplo 8: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-ndecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-

fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{4-{{1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 8A, 447 mg, 705 mmol) para proporcionar 182 mg del compuesto del título (42 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,89-4,01 (m, 2H), 3,65-3,78 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 616,68 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,03 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 8A: Hidrógeno (4-{{4-{{1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de etilo

15 Este compuesto se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 3A con (4-{{4-{{1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 8B, 550 mg, 831 μmol) para proporcionar 447 mg del compuesto del título (85 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,90-2,94 (m, 4H), 2,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 634,66 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,96 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 8B: (4-{{4-{{1-(3-Hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino} bencil)fosfonato de dietilo

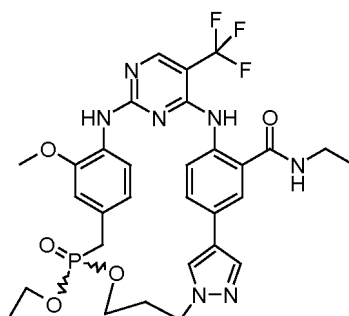
25 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1E por Compuesto 2C y reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida (Compuesto 8C, 517 mg, 1,22 mmol) para proporcionar 550 mg del compuesto del título (68 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 2,4, 8,5 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 3,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z*: 662,74 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,11 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 8C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida

35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1D usando 2-amino-5-bromo-*N*-metil-benzamida (Compuesto 87D, 600 mg, 2,62 mmol) para proporcionar 335 mg del compuesto del título (47 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,06 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* 275,57 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,55 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Ejemplo 8D: 2-Amino-5-bromo-*N*-metilbenzamida

45 Se disolvió ácido 2-amino-5-bromobenzoico (80 g, 0,37 mol) en MeOH (600 ml) y se añadió lentamente H₂SO₄ conc. (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 h, después se concentró. Se añadió una solución de NaOH para ajustar el pH a 10-11. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se concentró para proporcionar el compuesto deseado (65 g, rendimiento: 76 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo y CH₃NH₂·H₂O (1000 ml) se agitó a 80 °C durante una noche en un tubo a presión. La mezcla se diluyó con H₂O (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron para proporcionar el compuesto del título (55 g, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 5,48 (s, a, 2H), 6,04 (s, a, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).



Ejemplo 9: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-*N*-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-*N*-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

5

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 9A, 349 mg, 0,52 mmol) para proporcionar 107 mg del compuesto del título (31 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,31 (m, 2H, oscurecido), 3,16-3,27 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 660,75 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,16 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

10

15 Compuesto 9A: Hidrógeno (4-[[4-((2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 9B, 570 mg, 808 μmol) para proporcionar el compuesto del título como 349 mg de un sólido de color blanco (65 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (quint., *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,10 (quint., *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,12-1,17 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* 678,74 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,07 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

20

25

Compuesto 9B: (4-[[4-((2-(Etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

30 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 9C, 455 mg, 1,00 mmol) y 2-amino-*N*-etil-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida (364 mg, 884 μmol) para proporcionar el compuesto del título como 570 mg de un sólido (570 mg, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27-8,32 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (td, *J* = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,98-4,07 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,17-3,27 (m, 2H), 2,10 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,19-1,27 (m, 9H). EM (IEN): *m/z* 706,82 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

30

35

Compuesto 9C: 2-Amino-*N*-etil-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida

40 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 2-amino-5-bromo-*N*-etilbenzamida (Compuesto 9D, 1,40 g, 5,77 mmol) para proporcionar 729 mg del compuesto del título (37 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (quint., *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 289,32 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,63 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

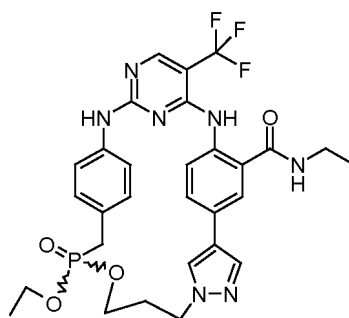
40

45

Compuesto 9D: 2-Amino-5-bromo-*N*-etilbenzamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3D reemplazando dietilamina por etilamina para proporcionar 1,41 g del producto del título (70 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 243,33 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,98 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

50



Ejemplo 10: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-N-etil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-N-etil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida.

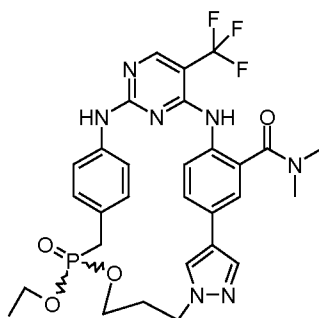
Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 10A, 296 mg, 0,46 mmol) para producir el producto deseado (40 mg, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,64-3,80 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 630,74 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,08 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 10A: Hidrógeno (4-[[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({2-(etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 10B, 589 mg, 872 μmol) para proporcionar 296 mg del compuesto del título (53 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 648,70 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,04 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 10B: (4-[[4-({2-(Etilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-N-etil-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]benzamida (Compuesto 9C, 455 mg, 1,07 mmol) para proporcionar 589 mg del compuesto del título (81 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,97-4,08 (m, 4H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38-3,42 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,10 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,17-1,26 (m, 9H). EM (IEN): m/z 676,78 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 11: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17 (28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17 (28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 11A, 119 mg, 0,18 mmol) para proporcionar 88 mg de los compuestos del título (76 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (quint., J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (ddd, J = 5,4, 11,2, 14,5 Hz, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (quint., J = 5,7 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 630,74 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 0,96 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 11A: Hidrógeno (4-[[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil) fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 11B, 177 mg, 262 μ mol) para proporcionar 119 mg del compuesto del título (70 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,70-3,81 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,81-2,95 (m, 5H), 2,10 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): m/z 648,71 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 0,89$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 10 Compuesto 11B: (4-[[4-({2-(Dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato de dietilo

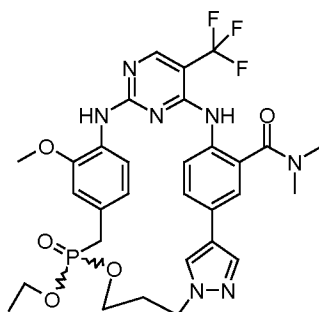
Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 11C, 506 mg, 1,19 mmol) para proporcionar 177 mg del compuesto del título (22 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,91-4,04 (m, 4H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,07-3,16 (d, $J = 21$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). EM (IEN): m/z 676,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 1,07$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 20 Compuesto 11C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 2-amino-5-bromo-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 11D, 1,47 g, 6,06 mmol) para proporcionar 689 mg del compuesto del título (39 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,54 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,07 (s a, 6H), 2,05 (quint., $J = 6,6$ Hz, 2H). EM (IEN): m/z 289,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 0,57$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 11D: 2-Amino-5-bromo-N,N dimetil benzamida

- 30 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3D reemplazando dietilamina por dimetilamina para proporcionar 1,47 g del compuesto del título (73 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,04 (s a, 6H). EM (IEN): m/z 243,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 0,88$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



- 35 Ejemplo 12: 10-Oxido (10S)-10-etoxi-14-metoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-N,N-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

- 40 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 12A, 39 mg, 57,6 μ mol) para proporcionar 5,5 mg de los compuestos del título (15 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,19-6,28 (m, 1H), 4,44 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,96-4,05 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,06-3,22 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): m/z 660,73 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 1,03$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

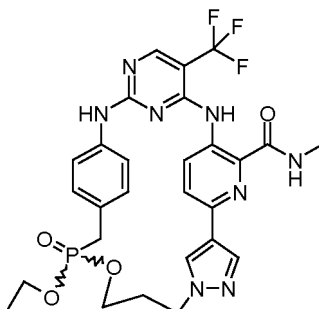
- 50 Compuesto 12A: Hidrógeno (4-[[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

- 55 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({2-(dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 12B, 72 mg, 102 μ mol) para proporcionar 39 mg del compuesto del título (56 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,61 (s a, 1H),

4,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (quint., $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 3,8$ Hz, 4H), 2,85 (s, 1H), 2,04-2,17 (m, 2H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): m/z 678,70 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 0,95$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

5 Compuesto 12B: (4-[[4-((2-Dimetilcarbamoil)-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil) fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando 1C por 2-amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 11C, 554 mg, 1,22 mmol) para proporcionar 72 mg del compuesto del título (8 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27-8,32 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,73-7,81 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 4H), 3,88-3,89 (m, 3H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 3H), 2,89-2,95 (m, 3H), 2,06-2,15 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 6H). EM (IEN): m/z 706,81 $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 1,12$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



15 Ejemplo 13: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26, 29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26, 29-undecaeno-24-carboxamida

20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 13A, 144 mg, 0,227 mmol) para proporcionar 49 mg. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,77 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,05 (c, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,03 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 2H), 4,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,76-3,91 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,11-3,29 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,02-2,23 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (EN+): $m/z = 617,70$ $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 1,12$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

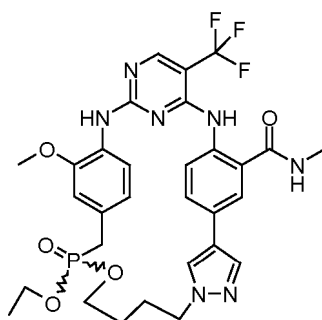
30 Compuesto 13A: Hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo

35 Se preparó de manera análoga al compuesto 3A usando (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 13B, 0,316 g, 0,476 mmol) para proporcionar 144 mg del compuesto del título (48 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,43 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 9,12 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 9,01 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,16-7,31 (m, 4H), 6,32 (s a, 1H), 4,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,61 (quint., $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,47 (c, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,72 (d, $J = 20,2$ Hz, 2H), 1,86-2,00 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). EM (EN+): $m/z = 635,71$ $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 1,08$ min (analítico de 2 min).

40 Compuesto 13B: (4-[[4-((6-[1-(3-Hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando 3-amino-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6C, 220 mg, 0,80 mmol) y (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 2C, 305 mg, 0,72 mmol) para proporcionar 320 mg del compuesto del título (62 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,46 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 2H), 4,63 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,90-4,03 (m, 4H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,25 (d, $J = 21,2$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,98 (quint., $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). EM (EN+): $m/z = 663,73$ $[M+H]^+$. UPLC: 1,21 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

50



Ejemplo 14: 11-Óxido de (11S)-11-etoxi-15-metoxi-N-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,29-hexaaza-11-fosfapentaciclo[2.2.2.2.^{13,16}.12.5.1^{18,22}]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29), 19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida y 11-óxido de (11R)-11-etoxi-15-metoxi-N-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,29-hexaaza-11-fosfapentaciclo[2.2.2.2.^{13,16}.12.5.1^{18,22}]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-([1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 14A, 58,9 mg, 86,9 μmol) para proporcionar 18 mg del compuesto del título (31 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 2H), 3,87-4,01 (m, 4H), 3,82-3,87 (m, 3H), 3,07-3,25 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,65 (dt, J = 2,2, 7,0 Hz, 2H), 1,09-1,16 (m, 3H). EM (IEN): m/z 660,77 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 14A: Hidrógeno (4-[[4-([1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-([1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo (Compuesto 14B, 63,6 mg, 0,09 mmol) para proporcionar 59 mg del compuesto del título (96 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,15, 8,72 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (quint., J = 7,0 Hz, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 678,79 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,02 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 14B: (4-[[4-([1-(4-Hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-5-[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (Compuesto 14B, 63 mg, 0,22 mmol) y para proporcionar 64 mg del compuesto del título (41 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98-4,07 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z 706,77 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Ejemplo 14B: 2-Amino-5-[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 2-amino-5-bromo-N-metil-benzamida (Compuesto 8D, 300 mg, 1,31 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (Compuesto 14C, 383 mg, 1,44 mmol) para proporcionar 64 mg del compuesto del título (17 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,01 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,01 (quint., J = 7,3 Hz, 2H), 1,58-1,67 (m, 3H).

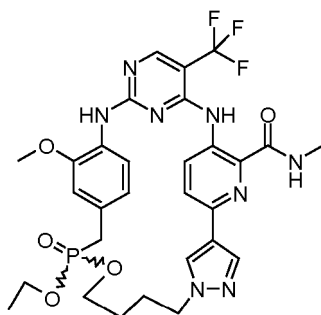
Compuesto 14C: 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol

Una mezcla de 1-[4-(benciloxi)butil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 14D, 12,2 g, 34,3 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de agua, 2,19 g, 1,03 mmol) en EtOH (50 ml) se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 x). Después de una cuarta evacuación, la mezcla se dejó en agitación en 1 atmósfera de hidrógeno a TA durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título como 9,52 g de un aceite incoloro y transparente (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,19 (t, J

= 6,8 Hz, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,56 (dd, $J = 6,2, 9,0$ Hz, 2H), 1,33 (s, 12H).

Compuesto 14D: 1-[3-(Benciloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 5 Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8,47 g, 43,6 mmol) en DMF (85 ml) se trató con 1-bromo-3-benciloxipropano (10,0 g, 43,6 mmol) y Cs_2CO_3 (14,2 g, 43,6 mmol). Esta mezcla se calentó a 90 °C y se dejó en agitación en una atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color naranja que se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® (EtOAc al 0-30 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título como 8,5 g de un aceite transparente (57 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,16 (quint., $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,60 (dd, $J = 6,6, 8,6$ Hz, 2H), 1,33 (s, 12H).



- 15 Ejemplo 15: 11-Óxido de (11S)-11-etoxi-15-metoxi-N-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16}.1^{2,5}.1^{18,22}]dotriaconta-1(26), 2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida y 11-óxido de (11R)-11-etoxi-15-metoxi-N-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16}.1^{2,5}.1^{18,22}]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida

- 20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(4-hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 15A, 106 mg, 157 μmol) para proporcionar 27 mg del compuesto del título (26 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51-8,56 (m, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 2H), 3,98-4,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,10-3,17 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 3H). EM (IEN): m/z 661,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 1,24$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 30 Compuesto 15A: Hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(4-hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

- 35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((6-[1-(4-hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 15B, 95 mg, 0,13 mmol) para proporcionar 91 mg del compuesto del título (99 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 2,0, 8,1$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,83-3,91 (m, 5H), 3,60 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): m/z 679,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 1,11$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 40 Compuesto 15B: (4-[[4-((6-[1-(4-Hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

- 45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando 3-amino-6-[1-(4-hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 15C, 95 mg, 333 μmol) para proporcionar 95 mg del compuesto del título (40 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,28-3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). EM (IEN): m/z 707,71 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_R = 1,25$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

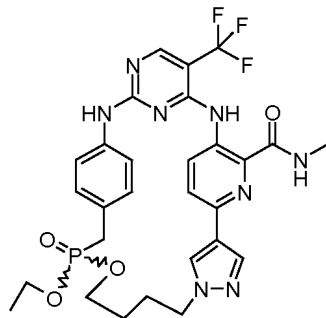
- 50 Compuesto 15C: 3-Amino-6-[1-(4-hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 6D usando 3-amino-6-[1-(4-hidroxitil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de etilo (Compuesto 15D, 0,211 g, 0,69 mmol) para proporcionar 196 mg del compuesto del título (98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,70 (c, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,03 (quint., *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,60-1,67 (m, 3H).

5 Compuesto 15D: 3-Amino-6-[1-(4-hidroxitil)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando éster etílico del ácido 3-amino-6-bromopiridin-2-carboxílico (Compuesto 6E, 300 mg, 1,22 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-1-ol (Compuesto 14C, 358 mg, 1,35 mmol) para proporcionar 196 mg del compuesto del título (55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,70 (c, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,03 (quint., *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,60-1,67 (m, 3H) [oscurecido por protón de OH].



15 Ejemplo 16: 11-Óxido de 11-etoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16,12,5,1}18,22]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida

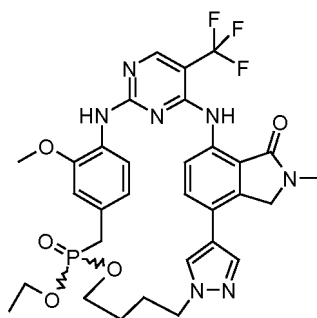
Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(4-hidroxitil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 16A, 109 mg, 168 μmol) para proporcionar 13 mg del compuesto del título (12 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54-8,58 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,48 (td, *J* = 1,6, 3,3 Hz, 2H), 3,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 631,71 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 16A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(4-hidroxitil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({6-[1-(4-hidroxitil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato (Compuesto 16B, 127 mg, 188 μmol) para proporcionar 109 mg del compuesto del título (90 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,16 (s a, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 2,6, 7,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 1,9, 8,5 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (quint., *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,94-3,00 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 649,75 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,10 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 16B: (4-[[4-({6-[1-(4-Hidroxitil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(4-hidroxitil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 15C, 96 mg, 333 μmol) y para proporcionar 127 mg del compuesto del título (56 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,00-4,10 (m, 4H), 3,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* 677,72 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,22 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 17: 11-Óxido de (11S)-11-etoxi-15-metoxi-27-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,27,32-heptaaza-11-fosfahexaciclo[22.5.2.2^{13,16}.1^{2,5}.1^{18,22}.0^{25,29}] pentatriaconta-1(29),2(35),3,13,15,18(32),19,21,24,30,33-undecaen-26-ona y 11-óxido de (11S)-11-etoxi-15-metoxi-27-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,27,32-heptaaza-11-fosfahexaciclo[22.5.2.2^{13,16}.1^{2,5}.1^{18,22}.0^{25,29}] pentatriaconta-1(29),2(35),3,13,15,18(32),19,21,24,30,33-undecaen-26-ona

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{4-{{7-{{1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il}}-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}}amino)-3-metoxibencil}fosfonato de etilo (Compuesto 17A, 91 mg, 131 μ mol) para proporcionar 19 mg del compuesto del título (21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,72 (dd, *J* = 7,3, 16,9 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 672,77 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 17A: Hidrógeno (4-{{4-{{7-{{1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il}}-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}}amino)-3-metoxibencil}fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{4-{{7-{{1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il}}-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}}amino)-3-metoxibencil}fosfonato de dietilo (Compuesto 17B, 73 mg, 101 μ mol) para proporcionar 71 mg del compuesto del título (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (d, *J* = 6,57 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (t, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,82-3,92 (m, 5H), 3,59 (t, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,07-3,11 (m, 3H), 3,03 (d, *J* = 21, 2H), 1,97 (quint., *J* = 7,33 Hz, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 690,80 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,07 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 17B: (4-{{4-{{7-{{1-(4-Hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il}}-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}}amino)-3-metoxibencil}fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 7-amino-4-{{1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il}}-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 17C, 80 mg, 265 μ mol) y para proporcionar 73 mg del compuesto del título (38 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,02-4,12 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* 718,78 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,20 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 17C: 7-Amino-4-{{1-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il}}-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 17D, 300 mg, 1,24 mmol) y 4-{{4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il}}butan-1-ol (Compuesto 14C, 364 mg, 1,37 mmol) para proporcionar 81 mg del compuesto del título (22 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,25 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H) [oscurecido por OH].

Compuesto 17D: 7-Amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Se añadió NBS (2,3 g, 12,96) a una solución fría (de -8 °C a -10 °C) de 7-amino-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Compuesto 17E, 2 g, 12,4 mmol) en DCM (40 ml) y la mezcla se agitó a de -8 °C a -10 °C durante 1 h. Después, se añadió una solución de tiosulfato sódico ac. al 10 % (30 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 20 minutos más. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 40 ml) y salmuera (30 ml), y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir 3,2 g de producto en bruto. Este material se trituró con acetato de etilo (10 ml) para dar 2,2 g de 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona pura (rendimiento: 74 %). RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz): δ 3,14 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,20 (s a, 2H), 5,49 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,79 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz).

Compuesto 17E: 7-Amino-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

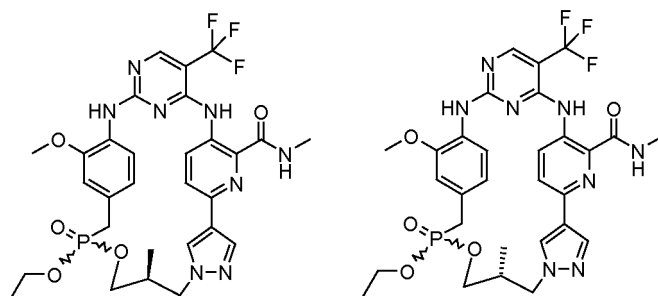
Una solución de 2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 17F, 6,09 g, 31 mmol) en DCM:etanol (8:2) se hidrogenó en una atmósfera de 0,28 MPa (40 psi) de H₂ en presencia de Pd al 5 %/C (500 mg) hasta que cesó la captación de H₂. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar 4,45 g de 7-amino-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (rendimiento: 73 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,11 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 5,19 (s a, 2H), 5,5 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,71 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz).

Compuesto 17F: 2-Metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Una solución de metilamina en etanol (10 ml, 80 mmol, solución 8 M en etanol) se añadió a una solución de 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato de metilo (Compuesto 17G, 8,1 g, 29,6 mmol) en THF (30 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió agua (30 ml) con agitación rápida. Los sólidos producidos se aislaron por filtración y se secaron para dar 4,35 g de 2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (rendimiento: 78 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,21 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,73-7,74 (m, 1H).

Compuesto 17G: 2-(Bromometil)-6-nitrobenzoato de metilo

Una solución de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (Tetrahedron Letters (1996) 37, 5425; 15,6 g, 80 mmol), NBS (21,4 g, 120 mmol) y peróxido de benzoilo (200 mg, 0,82 mmol) en 1,2-dicloroetano (250 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 2 %/hexanos para proporcionar 10,5 g de 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato de metilo (rendimiento: 65 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,98 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,59 (dd, 1H, *J* = 7,8, 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,1 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz).



Ejemplo 18 y Ejemplo 19*: 10-Óxido de (7*S*,10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1 (25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (7*S*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida; y 10-óxido de (7*R*,10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (7*R*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 18A). Tras la cromatografía, el material se purificó de nuevo mediante purificación dirigida a masas. Las fracciones del primer pico de elusión que contenía el ión de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4,8 mg de un sólido de color blanco (rendimiento del 7 %).* RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,40 (s, 1H) 8,32-8,39 (m, 2H) 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) 6,92 (s a, 1H) 6,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H) 4,38 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H) 4,14-4,25 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,68-3,81 (m, 2H) 3,51-3,63 (m, 1H) 3,41-3,51 (m, 1H) 3,33 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, oscurecido) 2,94 (s, 3H) 2,48 (s a, 1H) 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) 0,81-0,88 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* = 661,73 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min). Las fracciones del segundo pico de elusión que contenía ión de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4,1 mg de un sólido de color blanco (rendimiento del 6 %).* RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,44 (s, 1H) 8,33-8,37 (m, 2H) 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) 6,88 (s, 1H) 6,56 (dt, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 4,41 (dd, *J* = 13,9, 5,1 Hz, 1H) 4,18 (dd, *J* = 14,0, 9,2 Hz, 1H) 3,99-4,09 (m, 2H) 3,87 (s, 3H) 3,70-3,79 (m, 1H) 3,41-3,50 (m, 1H) 3,20-3,40 (m, 2H) 2,95 (s, 3H) 2,42-2,55 (m, 1H) 1,17-1,25 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* = 661,72 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min). *(Nota - estereoquímica asignada provisionalmente, compuestos racémicos).

Compuesto 18A: Hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-

5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 18B): RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 9,02 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 7,1, 13,6 Hz, 1H), 3,92-3,83 (m, 5H), 3,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 679,75 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,16 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 18B: (4-[[4-((6-[1-(3-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando el reemplazo del 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 18C). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,92 (s a, 1H) 8,51 (s, 1H) 8,37 (s a, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 4,29 (dd, J = 13,8, 6,44 Hz, 1H) 4,00-4,16 (m, 5H) 3,89 (s, 3H) 3,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 3,37 (d, J = 21,7 Hz, 2H) 3,00 (s, 3H) 2,26 (dc, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H) 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H) 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 707,70 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,29 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 18C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por Compuesto 6D y reemplazando el compuesto 3E por el compuesto 18D. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,51 (s a, 1H) 8,02 (s a, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 4,24-4,31 (m, 1H) 4,17-4,24 (m, 1H) 3,6 (dd, J = 11,4, 4,04 Hz, 1H) 3,42 (dd, J = 11,1, 6,32 Hz, 1H) 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3H) 2,21-2,31 (m, 1H) 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 290,15 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 0,98 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 18D: 2-Metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol

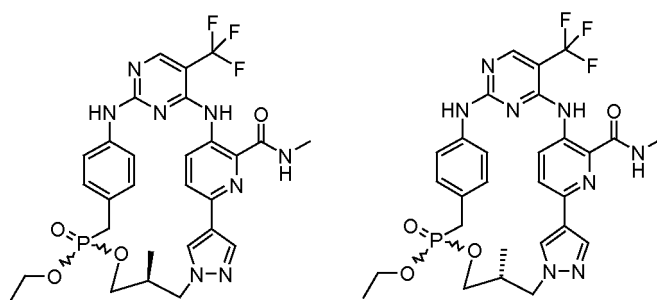
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3E usando 1-[3-(benciloxi)-2-metilpropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para proporcionar 376 mg del compuesto del título (91 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,81 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 4,22-4,29 (m, 1H) 4,13-4,20 (m, 1H) 3,51-3,55 (m, 1H) 3,50 (s, 1H) 3,36 (dd, J = 11,37, 6,57 Hz, 1H) 2,16-2,26 (m, 1H) 1,33 (s, 12H) 0,93 (d, J = 6,82 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 267,18 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,18 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 18E: 1-[3-(Benciloxi)-2-metilpropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Se añadieron carbonato potásico (0,855 g, 6,18 mmol) y metanosulfonato de 3-(benciloxi)-2-metilpropilo (Compuesto 18F, 1,46 g, 5,67 mmol) a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,2 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando Heptano/EtOAc (70:30 → 30:70) como eluyente para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,26, 4,04 (ABX, J_{AB} = 13,4 Hz, J_{AX} = 6,3 Hz, J_{BX} = 7,1 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,33 (s, 12H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 18F: Metanosulfonato de 3-(benciloxi)-2-metilpropilo

Se añadieron trietilamina (5,6 g, 55 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,8 g, 33 mmol) a una solución de 3-benciloxi-2-metil-1-propanol (5,0 g, 28 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó en agitación durante una noche mientras se calentaba lentamente a ta. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 30 ml), se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo, 7,2 g, rendimiento del 100 %. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,30-7,36 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 4,26, 4,20 (ABX, J_{AB} = 9,6 Hz, J_{AX} = 5,8 Hz, J_{BX} = 5,8 Hz, 2H), 3,46, 3,40 (ABX, J_{AB} = 9,4 Hz, J_{AX} = 5,0 Hz, J_{BX} = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H).



- Ejemplo 20 y Ejemplo 21*: 10-Óxido de (7S,10S)-10-etoxi-N,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (7S,10R)-10-etoxi-N,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida; y 10-óxido de (7R,10R)-10-etoxi-N,7-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

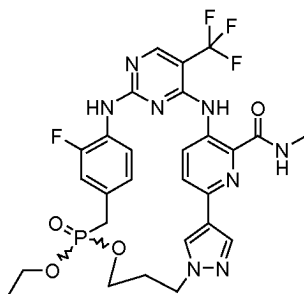
Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 20A) para proporcionar el primer isómero de elusión*. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,42 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 4,34-4,43 (m, 1H) 4,18 (dd, J = 13,6, 10,36 Hz, 1H) 3,65-3,76 (m, 2H) 3,43-3,57 (m, 2H) 3,31 (d, J = 21,0 Hz, 2H, oscurecido) 2,95 (s, 3H) 2,47 (s a, 1H) 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 631,75 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min); y el último isómero de elusión*. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,46 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H) 4,41 (dd, J = 13,9, 4,80 Hz, 1H) 4,18 (dd, J = 14,0, 9,47 Hz, 1H) 4,03 (t, J = 7,1 Hz, 2H) 3,76 (td, J = 10,0, 4,55 Hz, 1H) 3,44-3,53 (m, 1H) 3,16-3,42 (m, 2H) 2,96 (s, 3H) 2,50 (s a, 1H) 1,17-1,24 (m, 6H). EM (IEN): m/z = 631,72 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,20 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min). *(Nota - estereoquímica asignada provisionalmente, racémico).

- 25 Compuesto 20A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 20B). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 9,20 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (s a, 2H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,29 (dd, J = 6,6, 13,6 Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,05-2,91 (m, 5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 649,70 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,13 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 35 Compuesto 20B: (4-[[4-({6-[1-(3-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 18C) y el Compuesto 1E por el Compuesto 2C. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 9,20 (s a, 1H) 8,45 (s, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H) 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 2H) 4,29 (dd, J = 13,6, 6,32 Hz, 1H) 4,06 (quin, J = 7,1 Hz, 5H) 3,47 (d, J = 5,3 Hz, 2H) 3,30 (d, J = 21,0 Hz, 2H, oscurecido) 3,00 (s, 3H) 2,21-2,32 (m, 1H) 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H) 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 677,80 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 22: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-fluoro-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12⁵.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-fluoro-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12⁵.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

5

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (3-fluoro-4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 22A, 141 mg, 216 μmol) para dar 14,6 mg del compuesto del título (11 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 2,0, 11,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,39-4,49 (m, 2H), 3,79 (dd, *J* = 6,6, 11,1 Hz, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,55 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 3,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,92-2,97 (m, 3H), 2,24-2,30 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 635,66 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

10

15 Compuesto 22A: Hidrógeno (3-fluoro-4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (3-fluoro-4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 22B, 156 mg, 230 μmol) para proporcionar 141 mg del compuesto del título (94 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 9,05 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (quint., *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,96-3,00 (m, 3H), 2,11 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 653,66 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,09 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

20

25 Compuesto 22B: (3-Fluoro-4-[[4-((6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el compuesto 1C por el compuesto 6C (278 mg, 1,01 mmol) y el Compuesto 1E por (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-fluorobencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 22C, 446 mg, 1,01 mmol) para proporcionar 157 mg del compuesto del título (23 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,61-8,86 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,2, 11,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (quint., *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,11 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,17-1,34 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* = 681,74 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,20 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

30

35

Compuesto 22C: (4-[[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-fluorobencil)fosfonato de dietilo

Una solución de 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (4,76 gm, 22 mmol) en 20 ml de dicloroetano y *t*-butanol (1:1) se trató con una solución 1 M de cloruro de cinc en éter (22 ml, 22 mmol) y se dejó en agitación a TA durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de éster dietílico del ácido (4-amino-3-fluorobencil)fosfónico (Compuesto 22D, 3,3 g, 7,94 mmol) en dicloroetano y *t*-butanol (10 ml, 1:1) durante 10 min a través de un embudo de adición. Después de 1 h, se añadió diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 24 horas a TA. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 de DCM:EtOAc) para proporcionar 3,9 g del compuesto del título (71 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 1,23-1,28 (m, 6H), 3,1 (d, *J* = 22 Hz, 2H), 4,02-4,09 (m, 4H), 7,09-7,25 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

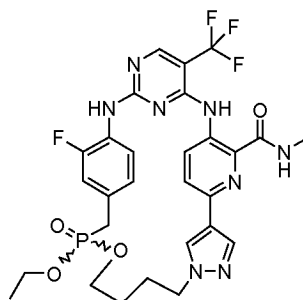
40

45

Compuesto 22D: (4-Amino-3-fluorobencil)fosfonato de dietilo

50

Se preparó partiendo de (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol y siguiendo los procedimientos usados para los Compuestos 1H -1F. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (t, *J* = 7 Hz, 6H), 3,03 (d, *J* = 21 Hz, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,99-4,04 (m, 4H), 6,85 (dd, *J* = 8,1 y 1,0 Hz, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 1H).



Ejemplo 23: 11-Óxido de (11S)-11-etoxi-15-fluoro-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16}.1^{2,5}.1^{18,22}]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15, 18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida y 11-óxido de (11R)-11-etoxi-15-fluoro-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23, 26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16}.1^{2,5}.1^{18,22}]dotriaconta-1 (26),2(32),3,13,15,18(29), 19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida

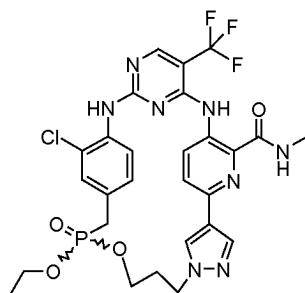
Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (3-fluoro-4-{{4-{{6-{{1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de etilo (Compuesto 23A, 115 mg, 172 μmol) para proporcionar 29 mg del compuesto del título (20 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,52 (s, 1H), 8,35-8,41 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,01-4,21 (m, 2H), 3,64-3,86 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,08, (dd, *J* = 7,0, 14,5 Hz, 2H), 1,55-1,75 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 649,66 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,22 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 23A: Hidrógeno (3-fluoro-4-{{4-{{6-{{1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (3-fluoro-4-{{4-{{6-{{1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de dietilo (Compuesto 23B, 133 mg, 191 μmol) para proporcionar 115 mg del compuesto del título (90 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,98-9,08 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (quint., *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 3H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,50-2,06 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 667,69 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,13 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 23B: (3-Fluoro-4-{{4-{{6-{{1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(4-hidroxibutil)-1*H*-pirazol-4-il]-*n*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 15C, 262 mg, 906 μmol) y reemplazando el Compuesto 1E por (4-{{4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-fluorobencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 22C, 400 mg, 906 μmol) y para proporcionar el producto deseado (133 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,99 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (quint., *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,35 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, oscurecido), 2,99 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 695,78 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 24: 10-Óxido de (10S)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (3-cloro-4-{{4-{{6-{{1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de etilo (Compuesto 24A, 169 mg, 253 μmol) para proporcionar 6 mg del compuesto del título (4 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,46 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,31 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,25-2,31 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 651,64 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 24A: Hidrógeno (3-cloro-4-{{4-{{6-{{1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (3-cloro-4-{{[4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil}fosfonato de dietilo (Compuesto 24B, 176 mg, 253 μmol) para proporcionar 169 mg del compuesto del título (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,85-8,93 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,01 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 669,66 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,17 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 24B: (3-Cloro-4-{{[4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil}fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-n-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6C, 278 mg, 1,01 mmol) y el Compuesto 1E por (3-cloro-4-{{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil}fosfonato de dietilo (Compuesto 24C, 463 mg, 1,01 mmol) para proporcionar 176 mg del compuesto del título (25 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,64-8,79 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,11 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 697,72 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 24C: (3-Cloro-4-{{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil}fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 22C usando 2, 6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (2,2 g, 10,3 mmol) y éster dietílico del ácido (4-amino-3-clorobencil)fosfónico (Compuesto 24D, 2,2 g, 7,94 mmol) para proporcionar 1,1 g del compuesto del título (30 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,22-1,26 (m, 6H), 3,1 (d, *J* = 22 Hz, 2H), 3,99-4,08 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,3 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).

Compuesto 24D: (4-Amino-3-clorobencil)fosfonato de dietilo

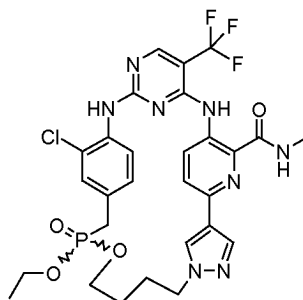
Una solución de (3-cloro-4-nitrobencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 24E, 0,500 g, 1,62 mmol) en EtOH (10 ml) se cargó con hierro (0,454 g, 8,12 mmol) y se calentó a reflujo. Cuando la mezcla de reacción alcanzó reflujo, se cargó con HCl ac. 0,1 N (0,500 ml, 0,08 mmol) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío. El compuesto se purificó en un sistema de FI Teledyne Isco Combiflash®, eluyendo con EtOAc del 40 al 90 % en heptano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,19 (t, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 2,27, 8,08 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 0,63, 8,21 Hz, 1H), 3,96 -4,08 (m, 4H), 2,96 -3,06 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,07 Hz, 6H); EM (EN⁺): *m/z*: 278,06 [MH⁺]. UPLC: *t_R* = 1,18 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 24E: (3-Cloro-4-nitrobencil)fosfonato de dietilo

Una solución de 4-(bromometil)-2-cloro-1-nitrobenceno (Compuesto 24F, 2,9 g, 12 mmol) en trietilfosfito (2,6 ml, 15 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó en un Isco Combiflash eluyendo con EtOAc del 50 al 90 % en heptano para proporcionar el compuesto del título. EM (EN⁺): *m/z*: 308,04 [MH⁺]. UPLC: *t_R* = 1,33 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 24F: 4-(Bromometil)-2-cloro-1-nitrobenceno

Una solución de 3-cloro-4-nitrotolueno (2,0 g, 12 mmol), NBS (2,62 g, 14,6 mmol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,195 g, 1,16 mmol) en α,α,α-trifluorotolueno (200 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.



Ejemplo 25: 11-Óxido de (11S)-15-cloro-11-etoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16}.12.5.1^{18,22}]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15,18(29), 19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida y 11-óxido de (11R)-15-cloro-11-etoxi-*N*-metil-21-(trifluorometil)-10-oxa-4,5,17,19,23,26,29-heptaaza-11-fosfapentaciclo[22.2.2.2^{13,16}.12.5.1^{18,22}]dotriaconta-1(26),2(32),3,13,15, 18(29),19,21,24,27,30-undecaeno-25-carboxamida

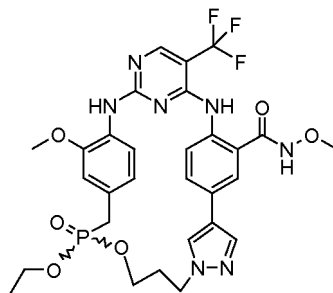
Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (3-cloro-4-{{4-{{6-[1-(4-hidroxi)butil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de etilo (Compuesto 25A, 280 mg, 410 μmol) para proporcionar 52 mg del compuesto del título (19 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (td, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,04-4,22 (m, 2H), 3,73-3,91 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H, oscurecido), 2,97 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,59-1,75 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 665,63 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,30 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 25A: Hidrógeno (3-cloro-4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (3-cloro-4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de dietilo (Compuesto 25B, 176 mg, 253 μmol) para proporcionar 169 mg del compuesto del título (99,9 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,85-8,93 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 669,66 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,17 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 25B: (3-Cloro-4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil) fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-*n*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 15C, 278 mg, 1,01 mmol) y el Compuesto 1E por (3-cloro-4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}encil)fosfonato de dietilo (Compuesto 24C, 463 mg, 1,01 mmol) para proporcionar 176 mg del compuesto del título (25 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,64-8,79 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,11 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 697,72 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 26: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{4-{{4-{{1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 26A, 26 mg, 38,2 μmol) para proporcionar 12 mg del compuesto del título (47 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,27 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,34-6,41 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,02 (quint., *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64-3,77 (m, 5H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* = 662,18 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Ejemplo 26A: Hidrógeno (4-{{4-{{4-{{1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{4-{{4-{{1-(3-hidroxi)propil]-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto

26B, 114 mg, 161 μ mol) para proporcionar 108 mg del compuesto del título (99 %). EM (IEN): m/z = 680,75 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,02 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

5 Ejemplo 26B: (4-[[4-((3-Hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metoxicarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

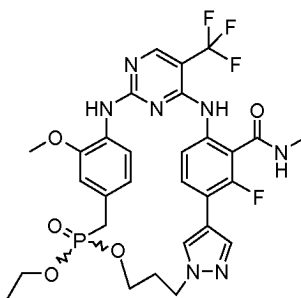
10 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 2-amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metoxibenzamida (Compuesto 26C, 169 mg, 583 μ mol) para proporcionar 114 mg del compuesto del título (28 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99-4,08 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 2,10 (quint. J = 6,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z = 708,72 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,13 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

15 Ejemplo 26C: 2-Amino-5-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metoxibenzamida

20 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 2-amino-5-bromo-N-metoxibenzamida (Compuesto 26D, 1 g, 4,08 mmol) para proporcionar 169 mg del compuesto del título (14 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,85 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H). EM (IEN): m/z = 291,13 [MH], UPLC: t_R = 0,85 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Ejemplo 26D: 2-Amino-5-bromo-N-metoxibenzamida

25 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3D reemplazando dietilamina por una mezcla de clorhidrato de metoxilamina (2,07 g, 24,8 mmol) y trietilamina (6,9 ml, 50 mmol) para proporcionar 2,64 g del compuesto del título (65 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).



30 Ejemplo 27: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-25-fluoro-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10S)-10-etoxi-25-fluoro-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

35 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((3-fluoro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 27A, 190 mg, 278 μ mol) para proporcionar 108 mg del compuesto del título (59 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 6,81 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,37 (td, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,83 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,07 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 664,18 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,30 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

45 Compuesto 27A: Hidrógeno (4-[[4-((3-fluoro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

50 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((3-fluoro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 27B, 200 mg, 282 μ mol) para proporcionar 190 mg del compuesto del título (99 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (quint., J = 7,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,14 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 682,19 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,11 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 27B: (4-[[4-({3-Fluoro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxi bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el compuesto 1C por 6-amino-2-fluoro-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (281 mg, 961 μ mol) para proporcionar 204 mg del compuesto del título (30 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97-4,07 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,10 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z = 710,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: t_{R} = 1,39 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 27C: 6-Amino-2-fluoro-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

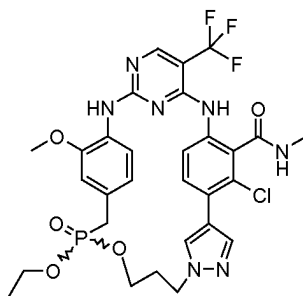
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 6-amino-3-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida (Compuesto 27D, 700 mg, 2,83 mmol) para proporcionar 281 mg del compuesto del título (34 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,98-2,13 (m, 2H). EM (IEN): m/z = 293,87 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: t_{R} = 0,60 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 27 D: 6-Amino-3-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida

Se añadió NBS (9,42 g, 52,9 mmol) a una solución fría (0 °C) de 5-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 27E, 9,2 g, 50,8 mmol) en DCM y DMF (120 ml+60 ml) en el transcurso de 40 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se dejó calentar a TA. Después de 30 min, el DCM se retiró al vacío. La mezcla de reacción restante se enfrió -10 °C, se trató con una solución de metilamina 2 M en THF (50,8 ml, 101,6 mmol) y se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (240 ml) y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (3x100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 %/hexanos) para proporcionar 4 g del compuesto del título (32 % en dos etapas). RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 5,90 (s a, 2H), 6,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H).

Compuesto 27 E: 5-Fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

A una solución de ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (8,0 g, 51,6 mmol) en THF (110 ml) se añadió trifosgeno (7,6 g, 25,8 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró para dar 8,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (87 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ = 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 11,85 (s a, 1H).



Ejemplo 28: 10-Oxido de (10S)-25-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}1^{2,5,117,21}]hentriaconta-1(25),2 (31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10S)-25-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}1^{2,5,117,21}]hentriaconta-1 (25),2 (31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({3-cloro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 28A, 17,4 mg, 24,9 μ mol) para proporcionar 17 mg de los compuestos del título (100 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (td, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,81 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 680,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: t_{R} = 1,27 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 28A: Hidrógeno (4-[[4-({3-cloro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((3-cloro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo (Compuesto 28B, 18 mg, 24,8 μ mol) para proporcionar 19,4 mg del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,10 (quint., J = 6,51 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 6,95 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 698,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: t_{R} = 1,06 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 28B: (4-[[4-((3-Cloro-4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 6-amino-2-cloro-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida (Compuesto 28C, 274 mg, 887 μ mol) para proporcionar 21 mg del compuesto del título (3 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,11 (quint., J = 6,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z = 726,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: t_{R} = 1,32 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 28C: 6-Amino-2-cloro-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilbenzamida

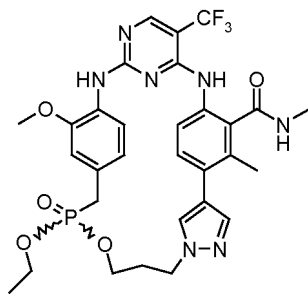
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el compuesto 3D por 6-amino-3-bromo-2-cloro-N-metilbenzamida (Compuesto 28D, 700 mg, 2,66 mmol) y para proporcionar 274 mg del compuesto del título (33 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,87 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,06 (quint., J = 6,5 Hz, 2H). EM (IEN): m/z = 309,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: t_{R} = 0,81 min (UPLC- TOF: polar de 3 min).

Compuesto 28D: 6-Amino-3-bromo-2-cloro-N-metilbenzamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 27D reemplazando 5-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 27E) por 5-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 28E). RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 2,95 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 6,02 (s a, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H).

Compuesto 28E: 5-Cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 27E reemplazando ácido 2-amino-6-fluorobenzoico por ácido 2-amino-6-clorobenzoico. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ = 7,07 (dd, J = 0,8, 8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 11,81 (s a, 1H).



Ejemplo 29: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-N,25-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5,1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-N,25-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5,1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 29A). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,13-3,35 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 660,20 $[\text{MH}]^+$. UPLC: t_{R} = 1,27 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 29A: Hidrógeno (4-[[4-((3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil]fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metil carbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 29B). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 21,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 678,23 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,03 min (UPLC- TOF: polar de 3 min).

Compuesto 29B: (4-[[4-({4-[1-(3-Hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto C por 6-amino-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N,2-dimetil benzamida (Compuesto 29C). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 21,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): m/z = 706,58 [M+H]⁺. HPLC: t_R = 3,47 min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 29C: 6-Amino-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N,2-dimetil benzamida

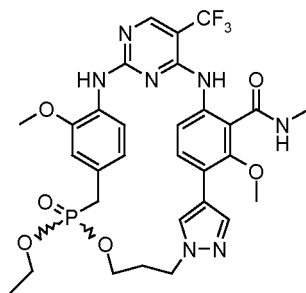
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C sustituyendo 6-amino-3-bromo-2-metil-N-metilbenzamida (Compuesto 29D) por 2-amino-5-bromo-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 3D). EM (IEN): m/z = 289,29 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 2,33 min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 29D: 6-Amino-3-bromo-2-metil-N-metilbenzamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 27D reemplazando 5-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 27E) por 5-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 29E). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,32 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,0 (s a, 2H), 5,81 (s a, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Compuesto 29E: 5-Metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 27E reemplazando ácido 2-amino-6-fluorobenzoico por ácido 2-amino-6-metilbenzoico. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 2,32 (s, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 11,65 (s a, 1H).



Ejemplo 30: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14,25-dimetoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14,25-dimetoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 30A). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,10-3,28 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 676,20 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,29 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 30A: Hidrógeno (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({4-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metil carbamoil)fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxi bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 30B). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz,

3H). EM (IEN): $m/z = 694,22$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,09$ min (UPLC- TOF: polar de 3 min).

Compuesto 30B: (4-{{[4-{{1-(3-Hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-3-metoxi-2-(metilcarbamoil)fenil}amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

5 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 6-amino-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metoxi-N-metil benzamida (Compuesto 30C). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,19 (d, $J = 21,5$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). EM (IEN): $m/z = 722,53$ [M+H]⁺. HPLC: $t_R = 3,63$ min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 30C: 6-Amino-3-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metoxi-N-metilbenzamida

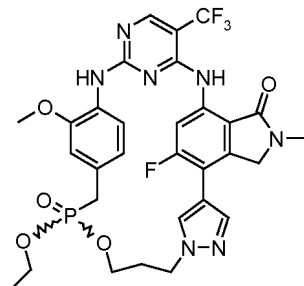
15 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C sustituyendo 6-amino-3-bromo-2-metoxi-N-metilbenzamida (Compuesto 30D) por 2-amino-5-bromo-N,N-dietilbenzamida (Compuesto 3D). EM (IEN): $m/z = 305,23$ [M+H]⁺. HPLC: $t_R = 2,48$ min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 30D: 6-Amino-3-bromo-2-metoxi-N-metilbenzamida

20 Se preparó de manera análoga al Compuesto 27D reemplazando 5-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 27E) por 5-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Compuesto 30E). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,98 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,82 (s a, 2H), 6,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H).

25 Compuesto 30E: 5-Metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 27E reemplazando ácido 2-amino-6-fluorobenzoico por ácido 2-amino-6-metoxibenzoico. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 3,87 (s, 3H), 6,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 11,59 (s a, 1H).



30 Ejemplo 31: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-29-fluoro-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona y 10-óxido de (10R)-10-Etoxi-29-fluoro-14-metoxi-26-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,26,31-heptaaza-10-fosfahexaciclo[21.5.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}.0^{24,28}]tetratríaconta-1(28),2(34),3,12,14,17(31),18,20,23,29,32-undecaen-25-ona

40 Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{[4-{{6-fluoro-7-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 31A). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,36 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,71-4,58 (m, 2H), 4,54-4,48 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85-3,60 (m, 4H), 3,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,25 (quint., $J = 5,8$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 676,18$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,39$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

45 Compuesto 31A: Hidrógeno (4-{{[4-{{6-fluoro-7-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

50 Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{[4-{{6-fluoro-7-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 31B). EM (IEN): $m/z = 694,21$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,13$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 31B: (4-{{[4-{{6-Fluoro-7-[1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

55 Este compuesto se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 7-amino-5-

fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 31C). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,39 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (quint., *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 21 Hz, 2H, oscurecido), 3,12 (s, 3H), 2,10 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 722,23 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,43 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 31C: 7-Amino-5-fluoro-4-[1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C sustituyendo 7-amino-4-bromo-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 31D) por 2-amino-5-bromo-*N,N*-dietilbenzamida (Compuesto 3D). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 6,41 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* = 305,14 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,95 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

15 Compuesto 31D: 7-Amino-4-bromo-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

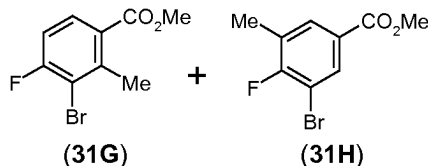
Una suspensión de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 31E, 490 mg, 1,70 mmol) en EtOH (10,0 ml) se cargó con polvo de hierro (473 mg, 8,48 mmol) y después se calentó a reflujo. Después de 10 min de reflujo, la mezcla de reacción se cargó con 1 M de HCl en H₂O (2,03 ml, 2,03 mmol) y se agitó a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se inactivó con NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color naranja. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y después se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color amarillo brillante (218 mg, 50 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,38 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H) 5,29 (s a, 2H) 4,22 (s, 2H) 3,14 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* = 260,99 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 31E: 4-Bromo-5-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

30 Una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (Compuesto 31F, 1,5 g, 6,1 mmol) en ácido sulfúrico (3,0 ml, 56 mmol) se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y después se cargó con ácido nítrico (2,0 ml, 43 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche mientras se calentaba gradualmente a ta. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo la mezcla gota a gota en un embudo de decantación que contenía hielo y después se extrajo con DCM (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/EtOAc (100:0 → 90:10) como eluyente para proporcionar el compuesto de producto en forma de un sólido de color amarillo (493 mg, 28 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) 4,39 (s, 2H) 3,23 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* = 290,96 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,23 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 31F: 3-Bromo-5-formil-4-(metilamino)benzoato de metilo

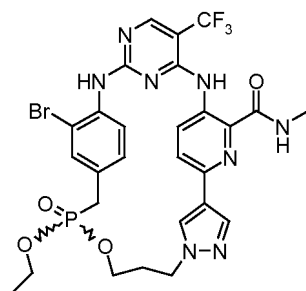
45 La mezcla regioisomérica del Compuesto 31G y el Compuesto 31H (2,02 g, 8,18 mmol) se recogió en tetracloruro de carbono (40 ml) y se trató con NBS (2,91 g, 16,4 mmol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (3,12 mg, 0,019 mmol) y se dejó en agitación a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo claro. La mezcla del producto se recogió en THF (15 ml) y después se trató con una solución de 2,0 M de metilamina en THF (8,18 ml, 16,4 mmol) y DIPEA (2,85 ml). Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [eluyente de gradiente EtOAc/Heptano = 50-100 %] para dar el producto deseado como 1,40 g de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 7,24 (app t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* = 244,05/246,03 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 3,33 min (ZQ3: polar de 5 min).



55 Compuesto 31G y Compuesto 31H: 3-Bromo-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo y 3-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoato de metilo

60 Se añadió *n*-BuLi (66,0 mmol, 41 ml de una solución 1,6 M en hexanos) a una solución de 2,2,6,6-tetrametil-

piperidina (9,32 g, 66,0 mmol) en THF (80 ml) a -20 °C en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min, se enfrió a -50 °C y después se trató, gota a gota, con una solución de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (6,57 g, 30,0 mmol) en THF (20 ml). Después de 1 hora de agitación, se añadió una solución de yoduro de metilo (7,47 ml, 120 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta y después se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. (20 ml) y después se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla de ácido benzoico 2- y 5-sustituido con metilo. Esta mezcla se recogió en DMF (30 ml) y después se trató con carbonato potásico (8,29 g, 60,0 mmol) y yoduro de metilo (3,74 ml, 60,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml), salmuera (30 ml), y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [eluyente de gradiente EtOAc/Heptano = 0-20 %] para proporcionar una mezcla de los compuestos deseados como 2,5 g de un aceite de color amarillo (la proporción del Compuesto 31G con respecto al Compuesto 31H es 3:1). Compuesto 31G: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,82 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,02 (app t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).



Ejemplo 32: 10-Óxido de (10*S*)-14-bromo-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-14-bromo-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (3-bromo-4-[[4-({6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de etilo (Compuesto 32A, 332 mg, 465 μmol) para proporcionar el producto deseados (31,3 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,54 -7,64 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,61 -3,72 (m, 1H), 3,48 -3,60 (m, 3H), 3,29 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, oscurecido), 2,78 -2,85 (m, 3H), 2,09 -2,23 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 695,09 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,43 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 32A: Hidrógeno (3-bromo-4-[[4-({6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil) fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (3-bromo-4-[[4-({6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 32B, 339 mg, 457 μmol) para proporcionar 332 mg del compuesto del título (99 %). EM (IEN): *m/z* = 713,10 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,17 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 32B: (3-Bromo-4-[[4-({6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6C, 229 mg, 832 μmol) y Compuesto 1E por (3-bromo-4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 32C, 418 mg, 832 μmol) para proporcionar 343 mg del compuesto del título (56 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,39 (td, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,05-4,16 (m, 4H), 3,56 -3,61 (m, 2H), 3,34 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H, oscurecido), 2,99 (s, 3H), 2,12 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 743,14 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,48 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 32C: (3-Bromo-4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato de dietilo

Una solución 1 M de cloruro de cinc en éter (18,7 ml, 18,7 mmol) se añadió a una solución de 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (4 g, 18,72 mmol) en 20 ml de dicloroetano y *t*-butanol (1:1) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se enfrió a 0 °C y después se trató lentamente durante 10 min con una solución de (4-amino-3-bromobencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 32D, 3,35 gm, 10,4 mmol) en dicloroetano

y *t*-butanol (10 ml, 1:1) a través de un embudo de adición y se agitó durante 1 h. Se añadió diisopropiletilamina (3,2 ml, 10,4 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 3 días. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0 -30/DCM) para proporcionar 1,2 g del compuesto del título (23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,23-1,25 (m, 6H), 3,10 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 3,99-4,06 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).

Compuesto 32D: (4-Amino-3-bromobencil)fosfonato de dietilo

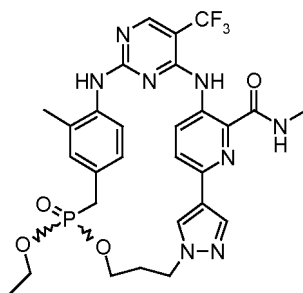
Se recogió [2-bromo-4-(bromometil)fenil]imidodicarbonato de di-terc-butilo (Compuesto 32E, 6,0 g, 13 mmol) en trietilfosfito (5,0 ml, 29 mmol) y se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de microondas y se irradió en el microondas durante 4 h a 190 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 10 al 100 % en heptano. El producto se repartió entre EtOAc y agua y se separó. El material acuoso se extrajo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 2,3, 2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 3,97 -4,06 (m, 4H), 2,96 -3,04 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); EM (IEN): *m/z*: 322,00, 323,96 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 2,83 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 32E: [2-Bromo-4-(bromometil)fenil]imido dicarbonato de di-terc-butilo

Una solución de (2-bromo-4-metilfenil)imidodicarbonato de di-terc-butilo (Compuesto 32F, 5,0 g, 13 mmol), NBS (2,56 g, 14,2 mmol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,217 g, 1,29 mmol) en α,α,α-trifluorotolueno (16 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se separó. El material acuoso se extrajo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,41 (s, 18H); UPLC: *t_R* = 1,83 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 32F: (2-Bromo-4-metilfenil)imidodicarbonato de di-terc-butilo

Una solución de 3-bromo-4-aminotolueno (4,0 g, 21 mmol) en THF (50 ml) se cargó con dicarbonato de di-terc-butilo (4,7 g, 21 mmol) y se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El compuesto se purificó en dos lotes en un sistema Isco Combiflash eluyendo con EtOAc del 0 al 10 % en heptano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40 -7,44 (m, 1H), 7,08 -7,10 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (s, 18H).



Ejemplo 33: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-*N*,14-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-Etoxi-*N*,14-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{[4-{{(6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbencil}fosfonato de etilo (Compuesto 33A, 330 mg, 509 μmol) para proporcionar 23 mg de los compuestos del título (7 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,30-8,35 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,40-4,47 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 6,1, 11,1 Hz, 1H), 3,69 (td, *J* = 7,4, 10,3 Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, *J* = 5,8, 10,9 Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 21,9, 2H, oscurecido), 2,94 (s, 3H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 631,70 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,19 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 33A: Hidrógeno (4-{{[4-{{(6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbencil}fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{[4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 33B, 345 mg, 510 μ mol) para proporcionar 330 mg del compuesto del título (99,8 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71-8,96 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 4,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,06 (d, $J = 21,9$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 649,65$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_{\text{R}} = 1,06$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 33B: (4-{{[4-{{6-[1-(3-Hidroxi)propil]-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbencil)fosfonato de dietilo

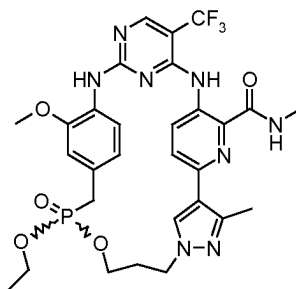
Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por el Compuesto 6C y el Compuesto 1E por (4-{{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metilbencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 33C, 339 mg, 774 μ mol) para proporcionar 345 mg del compuesto del título (66 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,11 (quint., $J = 7,3$ Hz, 4H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,33 (d, $J = 21,0$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (quint., $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,24-1,30 (m, 6H). EM (IEN): $m/z = 677,21$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_{\text{R}} = 1,42$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 33C: (4-{{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metil bencil)fosfonato de dietilo

Una solución 1 M de cloruro de cinc en éter (12,8 ml, 12,8 mmol) se añadió a una solución de 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (2,76 gm, 12,8 mmol) en 20 ml de dicloroetano y *t*-butanol (1:1) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se enfrió a 0 °C y después se trató con una solución de éster dietílico del ácido (4-amino-3-metilbencil)fosfónico (Compuesto 33D, 2,2 gm, 8,5 mmol) en dicloroetano y *t*-butanol (10 ml, 1:1) lentamente durante 10 min a través de un embudo de adición. Después de 1 hora, se añadió diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,6 mmol) y después la reacción se calentó gradualmente hasta ta durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió durante una noche provocando que el producto deseado se precipitara de la solución. Este se recogió por filtración para proporcionar 2,7 g del compuesto del título (73 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,21-1,26 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 22,0$ Hz, 2H), 3,99-4,09 (m, 4H), 7,17 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H).

Compuesto 33D: (4-Amino-3-metilbencil)fosfonato de dietilo

Se preparó partiendo de (3-metil-4-nitrofenil)metanol y siguiendo los procedimientos usados para los Compuestos 1H -1F. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,14 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 21,0$ Hz, 2H), 3,56 (s a, 2H), 3,94-4,05 (m, 4H), 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H).



Ejemplo 34: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,3-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12⁵.1^{17,21}]hentriconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,3-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12⁵.1^{17,21}]hentriconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{[4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 34A, 533 mg, 785 μ mol) para proporcionar 89,6 mg del compuesto del título racémico (17 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33-8,38 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,37-4,43 (m, 2H), 3,81-3,96 (m, 5H), 3,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,37 (d, $J = 21,0$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,23 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 661,67$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC: $t_{\text{R}} = 1,25$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 34A: Hidrógeno (4-{{[4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{[4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-2-

(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil) fosfonato de dietilo (Compuesto 34B, 582 mg, 824 μ mol) para proporcionar 533 mg del compuesto del título (95 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95-9,04 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,87-6,96 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,80-3,92 (m, 5H), 3,58 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,02 (d, $J = 21,0$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 679,67$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 1,15$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 34B: (4-{{4-{{6-[1-(3-Hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il] amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil) fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 34C, 343 mg, 1,19 mmol) para proporcionar 582 mg del compuesto del título (69 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 3,99-4,10 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,25 (d, $J = 21,9$ Hz, 2H), 2,94 (s a, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,01-2,14 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 13,9$ Hz, 6H). EM (IEN): $m/z = 707,17$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 3,91$ min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 34C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-6-[1-[3-(benciloxi)propil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 34D, 639 mg, 1,68 mmol) en EtOH (18,0 ml) y paladio sobre carbono (10:90, Paladio al 10 % en peso sobre carbonato cálcico: negro de carbón, 100,0 mg, 0,048 mmol) se evacuó y se lavó abundantemente con argón (3 x). Después de una cuarta evacuación, la mezcla se lavó abundantemente con H_2 y se dejó en agitación durante una noche a ta. La mezcla de reacción se filtró, se concentraron al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [gradiente de elusión: MeOH al 0 \rightarrow 10 % en DCM] para proporcionar 342 mg del compuesto del título (70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H). EM (IEN): $m/z = 290,58$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 0,65$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 34D y 34E: 3-Amino-6-[1-[3-(benciloxi)propil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida y 3-amino-6-[1-[3-(benciloxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metil piridin-2-carboxamida

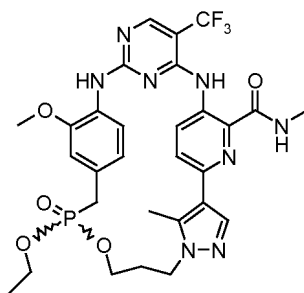
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C reemplazando el Compuesto 3D por 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 1 g, 4,35 mmol) y reemplazando 3E por una mezcla de 1-[3-(benciloxi)propil]-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 *H*-pirazol y 1-[3-(benciloxi)propil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Compuesto 34F y Compuesto 34G, 1 g, 4,35 mmol). Se consiguió una purificación adicional para aislar los regioisómeros individuales usando SFC para proporcionar 647 mg de 3-amino-6-[1-[3-(benciloxi)propil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 34D, 39 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, $J = 6,1, 6,06$ Hz, 2H). EM (IEN): $m/z = 380,18$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 1,37$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min) y 439 mg de 3-amino-6-[1-[3-(benciloxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 34E, 27 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,12 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H). EM (IEN): $m/z = 380,18$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 1,38$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 34F y Compuesto 34G: 1-[3-(Benciloxi)propil]-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol y 1-[3-(benciloxi)propil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

Se preparó de manera análoga al Compuesto 5E reemplazando el Compuesto 5F por una mezcla de 1-[3-(benciloxi)propil]-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol y 1-[3-(benciloxi)propil]-4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol (Compuesto 34H y Compuesto 34I, 3,60 g, 10,1 mmol) para proporcionar 5,8 g de los compuestos del título en forma de una mezcla de regioisómeros (80 %). EM (IEN): $m/z = 357,21$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 1,67-1,69$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 34H y Compuesto 34I: 1-[3-(Benciloxi)propil]-4-yodo-3-metil-1*H*-pirazol y 1-[3-(benciloxi)propil]-4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol

Una mezcla de 3-metil-4-yodopirazol (2,59 g, 12,5 mmol) y 1-bromo-3-benciloxipropano (3,00 g, 13,1 mmol) en DMF (11,4 ml) se cargó con carbonato potásico (2,07 g, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y después se concentró al vacío para producir un aceite. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [Heptano/EtOAc (100:0 \rightarrow 0:100)] para proporcionar los productos del título en forma de una mezcla de regioisómeros (3,60 g, rendimiento combinado del 41 %). La reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN): $m/z = 357,02$ [M+H] $^+$. UPLC: $t_R = 1,62$ min (UPLC-TOF: polar de 3 min).



Ejemplo 35: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,31-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,31-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 35A, 278 mg, 410 μmol) para proporcionar 3 mg del Ejemplo 35 racémico (1 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,16 (td, *J* = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 4,33-4,47 (m, 2H), 3,98 (quint., *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,07 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 661,67 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,17 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 35A: Hidrógeno (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il}amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

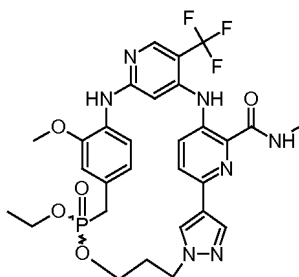
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il} amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 35B, 270 mg, 382 μmol) para proporcionar 278 mg del compuesto del título (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95-9,04 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,83-6,90 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81-3,92 (m, 5H), 3,55-3,60 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,03 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 679,67 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,15 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 35B: (4-{{4-{{6-[1-(3-Hidroxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il} amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-[1-(3-hidroxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 35C, 177 mg, 644 μmol) para proporcionar 270 mg del compuesto del título (59 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,59-8,68 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76-7,86 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (quint., *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 21,0 Hz, 2H), 2,92-2,98 (m, 3H), 2,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 677,21 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 3,8 min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 35C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 34C reemplazando el Compuesto 34D por 3-amino-6-[1-[3-(benciloxi)propil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 34E, 429 mg, 1,13 mmol) para proporcionar 177 mg del compuesto del título (54 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,97 (quint., *J* = 6,6 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 290,57 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,67 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 36: 10-Óxido de (10-*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10-*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

5

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 36A) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 -6,88 (m, 2H), 6,72 (td, *J* = 2,5, 8,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,88 -4,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 -3,78 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 21,2 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 21,2 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,21 (quint., *J* = 6 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 646,19 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,33 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

10

15 Compuesto 36A: Hidrógeno (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-{{4-{{6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 36B). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,88 (td, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (quint., *J* = 7 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,89 -2,98 (m, 5H), 2,10 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 664,21 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,06 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

20

25 Compuesto 36B: (4-{{4-{{6-[1-(3-Hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-il}amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Una solución de 3-{{2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il}amino}-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 36C, 158 mg, 0,35 mmol) y (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1F, 104 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se trató con Pd(II)(OAc)₂ (3,90 mg, 0,017 mmol), Xantphos (20,1 mg, 0,035 mmol) y Cs₂CO₃ (226 mg, 0,70 mmol). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 minutos, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas durante 40 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color pardo, que se tomó purificado usando un sistema Teledyne ISCO Combiflash[®] (MeOH al 0 % -5 % -10 %/DCM) para proporcionar 27 mg de una espuma de color pardo (11 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,93-4,05 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (c, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,12 (d, *J* = 21,2 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,13 (quint., *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

30

35

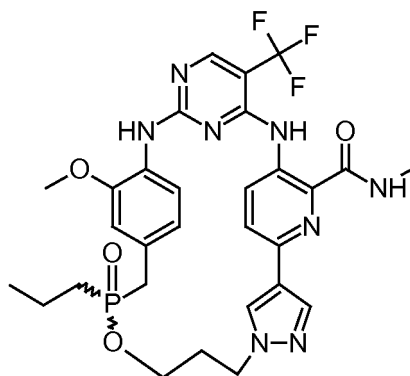
40 Compuesto 36C: 3-{{2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il}amino}-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-yodopiridina (200,0 mg, 0,65 mmol), 3-amino-6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6C, 179 mg, 0,65 mmol), Pd(II)(OAc)₂ (7,3 mg, 0,033 mmol), Xantphos (37,6 mg, 0,065 mmol), y Cs₂CO₃ (424 mg, 1,30 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml) se preparó en un tubo para microondas que puede cerrarse herméticamente y se roció con N₂ durante 2 min. El tubo se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 80 °C. Se añadieron más cantidades de 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-yodopiridina, catalizador, ligando y base, seguido de 30 min más de irradiación a 80 °C. La adición de reactivo y la reirradiación se realizó un total de 4 veces. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color verde. Este se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combiflash[®] (MeOH al 0 -5 %/DCM) para asilar el producto deseado como 158 mg de una espuma de color amarillo (53 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18-8,32 (m, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,07 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,15 (quint., *J* = 6,1 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 455,10 [M+H]⁺; UPLC: *t_R* = 1,33 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

45

50

55



Ejemplo 37: 10-Óxido de (10S)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla de reacción del Compuesto 37A se cargó con DCC (60,0 mg, 0,29 mmol) y se calentó a reflujo durante 5-6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 90:10) para proporcionar el compuesto del título como 5,1 mg de un sólido de color blanco (55 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,89 (s a, 1H), 8,27-8,40 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,29-6,38 (m, 1H), 4,34-4,55 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 1H), 2,98-3,21 (m, 5H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 4H), 1,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 645,07 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 3,11 min (polar de 4 min).

Compuesto 37A: Ácido (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoi)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)propilfosfinico

Una solución de (4-{[4-({6-[1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoi)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo (Compuesto 37B, 10 mg, 0,015 mmol) en piridina (1 ml) se cargó con bromotrimetilsilano (0,012 ml, 0,087 mmol). La reacción se agitó a ta durante 20 min. El material no se aisló. EM (IEN): *m/z* 663,23 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,85 min (polar de 2 min).

Compuesto 37B: (4-{[4-({6-[1-(3-Hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoi)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1E por (4-{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo (Compuesto 37C, 0,680 g, 1,50 mmol) y el Compuesto 1C por el Compuesto 6F (0,420 g, 1,52 mmol) para aislar el compuesto del título como 650 mg de un sólido de color amarillo claro (63 %). EM (IEN): *m/z* 691,25 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,98 min (polar de 2 min).

Compuesto 37C: (4-{[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1E reemplazando el compuesto 1F por (4-amino-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo (Compuesto 37D, 0,971 g, 3,58 mmol). El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como 1,08 g de una espuma de color blanco (67 %). EM (IEN): *m/z* 452,10 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,10 min (polar de 2 min).

Compuesto 37D: (4-Amino-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo

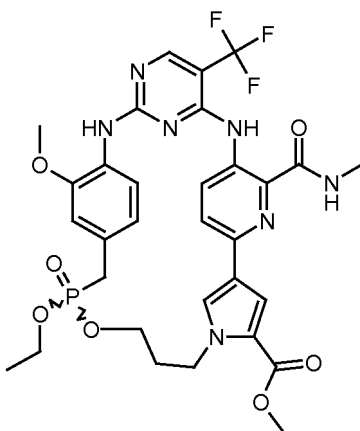
Una solución de (3-metoxi-4-nitrobencil)prop-2-en-1-ilfosfinato de etilo (Compuesto 37E, 1,075 g, 3,59 mmol) en EtOH (20,0 ml) se cargó con Paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (0,365 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con gas de hidrógeno (3 x). La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color púrpura claro, (0,97 g, 99 %). Este material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,79 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,64-6,69 (m, 1H), 3,93-4,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (d, *J* = 16,2 Hz, 2H), 1,60 (dt, *J* = 2,5, 4,9 Hz, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (dt, *J* = 1,3, 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 272,13 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,98 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 37E: (3-Metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfinato de etilo

Una mezcla de ácido (3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfínico (Compuesto 37F, 1,28 g, 4,72 mmol) y yodoetano (1,47 g, 9,44 mmol) en DMF (5,0 ml) se cargó con carbonato potásico (1,30 g, 9,44 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como 1,08 g de un aceite de color amarillo (77 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 5,76-5,90 (m, 1H), 5,18-5,32 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,19 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 7,3, 17,7 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 300,10 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,22 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 37F: Ácido (3-metoxi-4-nitrobenzil)prop-2-en-1-ilfosfínico

Una mezcla de fosfinato de amonio (1,00 g, 12,0 mmol) y hexametildisilazano (1,94 g, 12,0 mmol) se calentó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante aproximadamente 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se cargó con DCM anhidro (10 ml), seguido de bromuro de alilo (1,46 g, 12,0 mmol) y se dejó en agitación a TA durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se cargó con más cantidad de hexametildisilazano (1,94 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se trató con 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (3,00 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas a ta, después de lo cual se filtró. El filtrado se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material se disolvió en DCM y se extrajo con NaHCO₃ ac. La capa acuosa se enfrió a 0 °C y después se acidificó con HCl 6 M. La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (1,29 g, 39 %). Este material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,81 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (td, J = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 5,29-5,18 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,10 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H). EM (IEN): m/z 270,37 [M-H]⁺. UPLC: t_R = 0,76 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 38: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoyl)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxilato de metilo y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoyl)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxilato de metilo

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 añadiendo hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,43 g, 2,74 mmol) a una suspensión en agitación de 4-[5-({2-[(4-[[etoxi(hidroxi)fosforil]metil]-2-metoxifenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino)-6-(metilcarbamoyl) piridin-2-il]-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 38, 330 mg, 0,46 mmol), y DIPEA (0,4 ml, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 ml) a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FO Teledyne ISCO Combiflash® [EtOH al 0 → 10 % en DCM] para proporcionar 186 mg del compuesto del título (58 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,71 (td, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 4,64-4,73 (m, 1H), 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78-3,97 (m, 8H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,20 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 704,19 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,59 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 38A: 4-[5-({2-[(4-[[Etoxi(hidroxi)fosforil]metil]-2-metoxifenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino)-6-

(metilcarbamoil)piridin-2-il]-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1-[3-(benciloxi)propil]-4-[5-({2-([4-({etoxi(hidroxi)fosforil)metil}-2-metoxifenil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-6-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 38B, 582 mg, 0,717 mmol) y Paladio al 10 % en peso sobre carbonato cálcico:negro de carbón (63,4 mg, 0,031 mmol) en EtOH (11,4 ml), se evacuó y se purgó con H_{2(g)} (3 x) y se dejó en agitación durante una noche a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar 330 mg de un sólido, que se usó sin purificación adicional (64 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88-9,02 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 5H), 3,85 (s a, 3H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,03 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 2,95-2,99 (m, 3H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 722,60 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,22 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 38B: 1-[3-(Benciloxi)propil]-4-[5-({2-([4-({etoxi(hidroxi)fosforil)metil}-2-metoxifenil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-6-(metilcarbamoil)piridin-2-il]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de [1,1'-*Bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (77,9 mg, 0,095 mmol), carbonato potásico (366 mg, 2,65 mmol), hidrógeno (4-([4-([6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 543 mg, 0,877 mmol) y 1-[3-(benciloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 38E, 385 mg, 0,964 mmol) en 4:1 dioxano:H₂O (3,8 ml) se desgasificó con argón y se irradió durante 30 min a 100 °C en a un reactor de microondas CEM. Después, la reacción se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 5 → 100 % en Agua] para proporcionar 586 mg del compuesto del título (82 %). EM (IEN): *m/z* 812,60 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,57 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 38C: Hidrógeno (4-([4-([6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Una solución de éster dietílico del ácido {4-[4-(6-bromo-2-metilcarbamoil-piridin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-bencil}-fosfónico (Compuesto 38D, 610 mg, 0,94 mmol) en piridina (9,57 ml) se trató con yoduro sódico (847 mg, 5,65 mmol) y se calentó a 120 °C durante 16 h durante una noche. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 5 % → 95 % en agua a lo largo de 25 VC] para proporcionar 543 mg del compuesto del título (93 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s a, 1H), 8,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,83 -3,95 (m, 5H), 3,04 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 619,42/621,44 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,24 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 38D: Éster dietílico del ácido {4-[4-(6-bromo-2-metilcarbamoil-piridin-3-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-bencil}-fosfónico

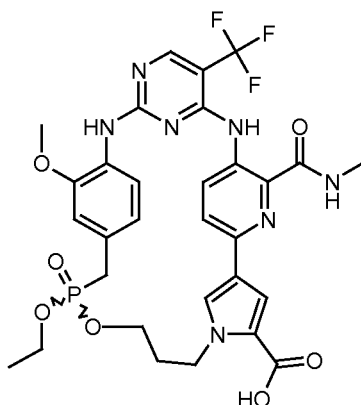
Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 279 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 0 → 5 % en DCM] para proporcionar 661 mg del compuesto del título (78 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 -9,11 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 4,04 -4,16 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,33 -3,34 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* 647,53/649,53 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,49 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 38E: 1-[3-(Benciloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (Compuesto 38F, 600 mg, 2,39 mmol) y 1-bromo-3-benciloxipropano (575 mg, 2,51 mmol) en DMF (2,19 ml) se cargó con carbonato de cesio (778 mg, 2,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se lavó con agua (2 x), salmuera (1x), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [Etanol al 0 → 4 % en DCM] para proporcionar 442 mg del compuesto del título (46 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 -7,37 (m, 5H), 7,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,01 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,31 (s, 12H). EM (IEN): *m/z* 440,59 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,60 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

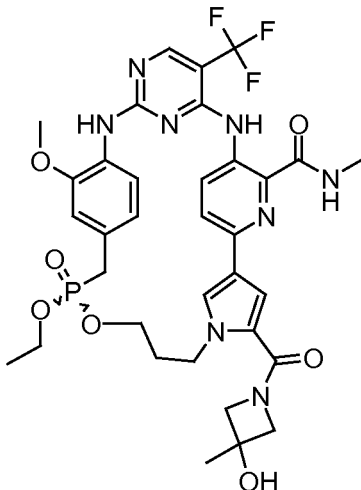
Compuesto 38F: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

Se calentó ácido 1-*boc*-2-(metoxicarbonil)pirrol-4-borónico, éster de pinacol (900 mg, 2,56 mmol) a 180 °C durante 18 min para proporcionar 0,643 mg del compuesto del título que se usó sin purificación adicional (99 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,31 (s, 12H). EM (IEN): *m/z* 252,13 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 1,32 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).



Ejemplo 39: 10-Óxido de ácido (10S)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxílico y 10-óxido de ácido (10R)-10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxílico

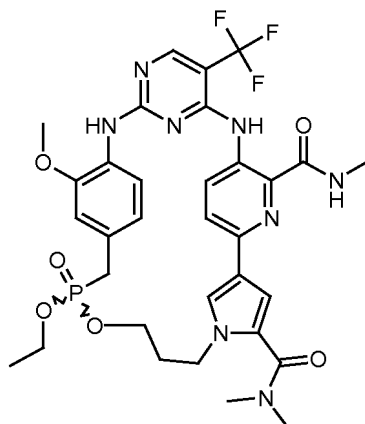
Se preparó el Ejemplo 39 racémico añadiendo una solución de hidróxido de litio, monohidrato (50,7 mg, 1,21 mmol) en H₂O (0,32 ml) a una solución en agitación de 10-óxido de 10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 38, 170 mg, 0,242 mmol) en THF (0,32 ml) y MeOH (0,32 ml) a ta durante 30 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando a cromatografía de fase inversa (sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash®, columna C-18 [MeOH al 0 → 100 % en Agua]) para proporcionar 137 mg del compuesto del título (82 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 3,82-4,00 (m, 5H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, J = 5,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 690,61 [M+H]⁺. HPLC: t_R = 1,29 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).



Ejemplo 40: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonil]-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonil]-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó el Ejemplo 40 racémico añadiendo 3-metil-3-azetidino (3,05 mg, 35,0 mmol) a una solución en agitación de 10-óxido de ácido 10-etoxi-14-metoxi-24-(metilcarbamoil)-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo [21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4-carboxílico (Ejemplo 39, 15 mg, 21,8 mmol), TBTU (8,38 mg, 26,1 mmol) y DIPEA (30,3 ml 174 mmol) en DCM (836 ml) a 25 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [gradiente de elusión: MeOH al 0 → 10 % en DCM] para proporcionar 16 mg del compuesto del título (97 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 3H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 1,8 Hz, 1H),

6,67 (td, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 1H), 4,51-4,70 (m, 2H), 4,29-4,52 (m, 2H), 3,96-4,09 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 5H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 759,60$ $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 1,31$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

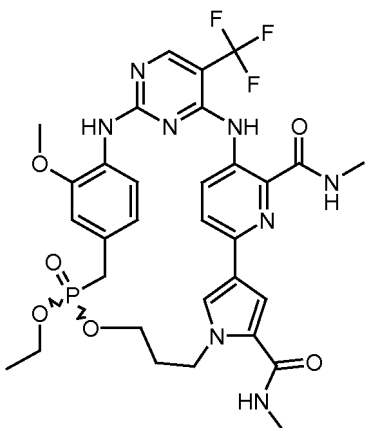


- 5 Ejemplo 41: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi- N^4, N^4, N^{24} -trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi- N^4, N^4, N^{24} -trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida

10

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 40 usando dimetilamina (1,58 mg, 35,0 mmol) para proporcionar 15,4 mg del compuesto del título deseado (99 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,68 (td, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 4,44 (c, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,84-4,00 (m, 5H), 3,74 (dd, $J = 5,9, 9,0$ Hz, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,14-3,28 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 717,57$ $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 1,38$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

15

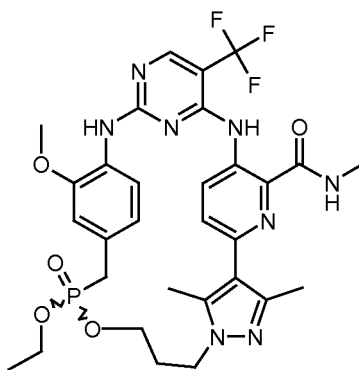


20

Ejemplo 42: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi- N, N' -dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi- N, N' -dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-5,16,18,22,25,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-4,24-dicarboxamida

25

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 40 usando metilamina (1,09 mg, 35,0 mmol) para proporcionar 10,9 mg del compuesto del título deseado (71 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,60-6,67 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,84-3,99 (m, 5H), 3,63-3,73 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (IEN): $m/z = 703,57$ $[M+H]^+$. UPLC: $t_R = 1,35$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



Ejemplo 43: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-N,3,31-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-N,3,31-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 38 usando hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 43A, 127 mg, 0,183 mmol) para proporcionar 1,7 mg del compuesto del título deseado (1,4 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,21 (td, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,15-4,39 (m, 2H), 3,96-4,12 (m, 2H), 3,73-3,95 (m, 5H), 3,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 675,52 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,23 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 43A: Hidrógeno (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

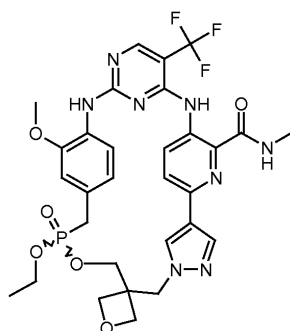
Se preparó de manera análoga al Ejemplo 38B usando 3-[3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 43B, 74,64 mg, 0,2664 mmol) para proporcionar 131 mg del compuesto del título deseado (78 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,07 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,78-3,92 (m, 5H), 3,57 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93-3,03 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 693,23 [M+H]⁺. HPLC: t_R = 1,18 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 43B: 3-[3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol.

Se hidrogenó 1-[3-(benciloxi)propil]-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 43C, 560 mg, 1,5 mmol) usando el procedimiento del Compuesto 38A para proporcionar 421 mg del compuesto del título deseado (99 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H). EM (IEN): m/z = 280,37 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,29 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 43C: 1-[3-(Benciloxi)propil]-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Se preparó de manera análoga al Compuesto 38E reemplazando el Compuesto 38F por ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico, éster de pinacol (0,75 g, 3,4 mmol) para proporcionar 560 mg del compuesto del título deseado (45 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24-7,36 (m, 5H), 4,45-4,48 (m, 2H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H). EM (IEN): m/z = 370,60 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,79 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



Ejemplo 44: 10-Óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]]hentriaconta-

5 1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida

Se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (9,56 mg, 0,012 mmol) y carbonato potásico (45 mg, 0,33 mmol) a una suspensión en agitación de (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 44A, 96,4 mg, 0,108 mmol) en 8 ml de 4:1 de dioxano:H₂O (1,94 ml). La mezcla se evacuó y se cargó con argón (3 x) y se irradió durante 30 min a 100 °C en un reactor de microondas de CEM. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [acetona al 0 → 100 %/heptanos] para proporcionar 31,6 mg del Ejemplo 44 racémico (43 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,65 (td, *J* = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 4,68-4,82 (m, 4H), 4,49 (dd, *J* = 6,8, 9,1 Hz, 2H), 3,72-3,94 (m, 7H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 689,51 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

10 (trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 44A, 96,4 mg, 0,108 mmol) en 8 ml de 4:1 de dioxano:H₂O (1,94 ml). La mezcla se evacuó y se cargó con argón (3 x) y se irradió durante 30 min a 100 °C en un reactor de microondas de CEM. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [acetona al 0 → 100 %/heptanos] para proporcionar 31,6 mg del Ejemplo 44 racémico (43 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,31-8,36 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,65 (td, *J* = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 4,68-4,82 (m, 4H), 4,49 (dd, *J* = 6,8, 9,1 Hz, 2H), 3,72-3,94 (m, 7H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 689,51 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

20 Compuesto 44A: (3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

La mezcla resultante de la adición de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (840 mg, 1,62 mmol) a una suspensión en agitación de hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 500 mg, 0,807 mmol), (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol (Compuesto 44B, 249 mg, 0,848 mmol) y DIPEA (0,8 ml, 4 mmol) en 1,2-dicloroetano (57,3 ml) se dejó en agitación a ta durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [acetona al 0 → 60 %/Heptanos] para proporcionar 96,4 mg del Compuesto 44A racémico (13 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, a, 1H), 8,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,32-4,45 (m, 4H), 3,96-4,19 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,24-1,33 (m, 15H). EM (IEN): *m/z* = 897,21/899,24 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 1,19 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

35 Compuesto 44B: (3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol

Se hidrogenó 1-((3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Compuesto 44C, 1,37 mg, 3,56 mmol) usando el procedimiento del Compuesto 38A para proporcionar 998 mg del compuesto del título (95 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

40 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

Compuesto 44C: 1-((3-[(Benciloxi)metil]oxetan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,825 g, 4,25 mmol) y metil sulfato de {3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il)metilo (Compuesto 44D, 1,35 g, 4,46 mmol) en DMF (3,90 ml) se cargó con carbonato potásico (588 mg, 4,25 mmol) y se dejó en agitación a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [acetona al 0 → 40 %/heptanos] para proporcionar 1,37 g del compuesto del título (84 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 4,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,48-4,52 (m, 4H), 4,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,20 (s, 12H). EM (IEN): *m/z* = 385,20 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 1,08 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

50 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,20 (s, 12H). EM (IEN): *m/z* = 385,20 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 1,08 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 44D: Metanosulfonato de {3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il)metilo

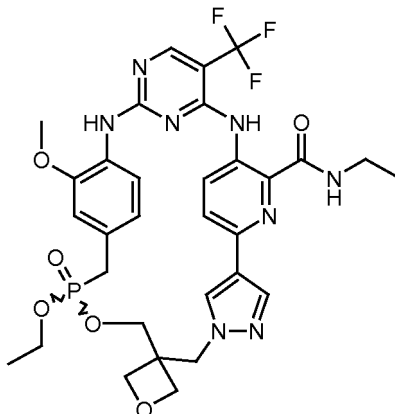
Una solución enfriada con hielo de (3-(benciloximetil)oxetan-3-il)metanol (Ejemplo 44E, 1,00 g, 4,80 mmol) en DCM (5,14 ml) se trató con trietilamina (1,31 ml, 9,43 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,438 ml, 5,66 mmol) y se dejó calentar gradualmente hasta ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x), salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío hasta un sólido para proporcionar 7,2 g del compuesto del título (100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,23-7,38 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,46-4,54 (m, 6H), 3,74 (s, 2H), 3,09 (s, 3H).

55 Una solución enfriada con hielo de (3-(benciloximetil)oxetan-3-il)metanol (Ejemplo 44E, 1,00 g, 4,80 mmol) en DCM (5,14 ml) se trató con trietilamina (1,31 ml, 9,43 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,438 ml, 5,66 mmol) y se dejó calentar gradualmente hasta ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x), salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío hasta un sólido para proporcionar 7,2 g del compuesto del título (100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,23-7,38 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,46-4,54 (m, 6H), 3,74 (s, 2H), 3,09 (s, 3H).

Compuesto 44E: {3-[(Benciloxi)metil]oxetan-3-il)metanol

65 Este compuesto se preparó mediante monobencilación selectiva de oxetano-3,3-diildimetanol (documento US 2010/0305113 A1) usando el procedimiento de Maki et al en *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 1466-1468. RMN ¹H

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,37 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,21 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H).



5 Ejemplo 45: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-*N*-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-*N*-etil-14-metoxi-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida

10 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 45A, 37,7 mg, 0,0414 mmol) para proporcionar 2,8 mg del compuesto del título (10 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,64 (td, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,74-3,85 (m, 3H), 3,62 (s a, 3H), 3,33-3,42 (m, 3H), 1,17-1,24 (m, 3H), 0,99-1,07 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* = 703,39 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,29 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

20 Compuesto 45A: (3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

25 El Compuesto racémico 45A se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 45B, 78,1 mg, 0,123 mmol) para proporcionar 37,7 mg del compuesto del título (34 %). EM (IEN): *m/z* = 909,40/991,51 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,60 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

30 Compuesto 45B: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 38C con hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 45C) para proporcionar 78,1 mg del compuesto del título (40 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92-9,10 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 3,84-3,93 (m, 5H), 3,43 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,95-3,06 (m, 2H), 1,22 (dt, *J* = 4,9, 7,1 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 633,16/635,17 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,45 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

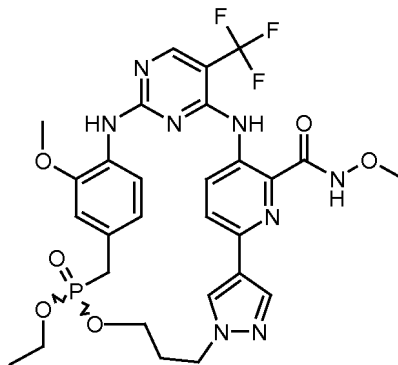
40 Compuesto 45C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(etilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por el Compuesto 45D (300,0 mg, 1,229 mmol) para proporcionar 647 mg del compuesto del título. (80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,32 (s a, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88-8,16 (m, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dt, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,01-4,13 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 9H). EM (IEN): *m/z* = 661,10/663,11 [M+H]⁺; UPLC: *t_R* = 1,17 min (UPLC-TOF, polar de 2 min).

45 Compuesto 45D: 3-Amino-6-bromo-*N*-etilpiridin-2-carboxamida

50 Una suspensión agitada de 3-amino-6-bromopiridin-2-carboxilato de etilo (5 g, 20,3 mmol) en etanol (40 ml) en una bomba de acero se trató con una solución 2 M de etilamina en THF (220 ml, 440 mmol) y se calentó a 120 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 0,5 % en diclorometano) para dar 3,5 g (70 %) del material requerido en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s a, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8

Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,99 (s a, 2H), 3,4 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



5 Ejemplo 46: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-*N*,14-dimetoxi-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

10 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 46A, 45,0 mg, 0,0518 mmol) para proporcionar 3,6 mg del Ejemplo 46 racémico (10 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45-8,53 (m, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H), 8,06-8,17 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 6,52-6,65 (m, 1H), 4,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82-3,91 (m, 5H), 3,79 (s a, 5H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 3H). EM (IEN): $m/z = 663,33$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,14$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

20 Compuesto 46A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

25 El Compuesto racémico 46A se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto KS11B, 50,0 mg, 0,0787 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 20,8 mg, 0,0826 mmol) para proporcionar 45 mg del material deseado (28 %). EM (IEN): $m/z = 869,25/871,23$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,48$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 46B: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

30 Se preparó de manera análoga al Compuesto 38C usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo para proporcionar 107,1 mg del compuesto del título (28 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90-9,16 (m, 1H), 8,32-8,40 (m, 1H), 7,54-7,75 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,09-3,21 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). EM (IEN): $m/z = 635,16/637,12$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,21$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

35 Compuesto 46C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metoxicarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

40 Este material se preparó de manera análoga al compuesto 1B usando 3-amino-6-bromo-*N*-metoxipiridin-2-carboxamida (Compuesto 46D, 302,0 mg, 1,227 mmol) y (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 612,6 mg, 1,350 mmol) para aislar 189 mg del compuesto del título (23 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,96-4,05 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (d, $J = 21,2$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H)

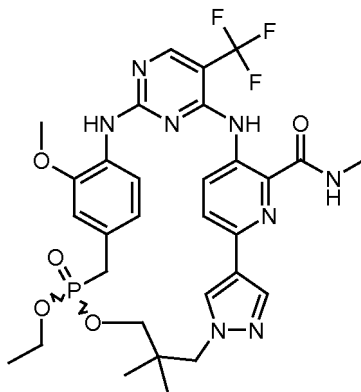
45 Compuesto 46D: 3-Amino-6-bromo-*N*-metoxipiridin-2-carboxamida

50 Una suspensión de 3-amino-*N*-metoxipiridin-2-carboxamida (Compuesto 46E, 0,275 g, 1,64 mmol) en H₂O (4,5 ml) se trató con una gota de ácido sulfúrico y 0,6 ml de AcOH. Después de aproximadamente 10 min de agitación vigorosa, se añadió cuidadosamente una solución de bromo (84,7 ul, 1,64 mmol) en 0,4 ml de AcOH. Después de 15-20 min más de agitación, la textura de la mezcla de reacción/suspensión cambió para volverse un precipitado más basto de color naranja. Este material se recogió por filtración y se secó para proporcionar 240 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H),

7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,91 (s a, 2H), 3,66 (s, 3H); EM (IEN): $m/z = 245,98, 247,98$ [M+H]⁺; UPLC: $t_R = 0,67$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min)

Compuesto 46E: 3-Amino-N-metoxipiridin-2-carboxamida

5 Una solución de clorhidrato de metoxilamina (1,02 g, 12,2 mmol) en H₂O (5,0 ml) se trató con carbonato potásico (0,421 g, 3,05 mmol), seguido de 1*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (*J. Med. Chem*, 1996, 39, 4962-4703, 1,0 g, 6,1 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante ~1 hora para formar una suspensión. El precipitado se recogió por filtración y el filtrado se almacenó en el congelador durante una noche, permitiendo que se recogieran 35
10 mg más. Los sólidos se combinaron para proporcionar 257 mg del compuesto del título (22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,4, 4,2$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 4,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 1,4, 8,5$ Hz, 1H), 6,74 (s a, 2H), 3,65 (s, 3H).



15 Ejemplo 47: 10-Óxido (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propiletilo racémico (Compuesto 47A, 2,59 g, 1,76 mmol) para proporcionar 462 mg del Ejemplo 47 racémico (39 %). EM (IEN): $m/z = 675,76$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,33$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

25 Compuesto 47A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propiletilo

30 El Compuesto racémico 47A se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando etil hidrógeno 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 47B, 955 mg, 3,41 mmol) y el Compuesto 38C para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN): $m/z = 883,93/885,93$ [M+H]⁺. HPLC: $t_R = 2,71$ min (ZQ3: polar de 5 min). Compuesto 47B: 2,2-Dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol

35 Se disolvió 1-[2,2-dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Compuesto 47C, 539 mg, 1,48 mmol) en EtOH (2,64 ml) y se añadió *p*-TsOH·H₂O (56,3 mg, 0,296 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. Se añadió NaHCO₃ sólido (1,24 g, 14,8 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a ta durante 30 min más. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (1x), salmuera (2 x), se extrajo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [acetona al 0 -30 %/Heptanos] para proporcionar 237 mg del compuesto del título (57 %). EM (IEN): $m/z = 281,38$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,12$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

45 Compuesto 47C: 1-[2,2-Dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

50 A una solución de 1-[2,2-dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-yodo-1*H*-pirazol (Compuesto 47D, 539 mg, 1,48 mmol) en THF (20 ml) se añadieron 1,3 M de *i*-PrMgCl·LiCl en THF(2,28 ml, 2,96 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar gradualmente a ta durante 20 min. Se añadió 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,73 ml, 4,44 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [acetona al 0 -40 %/Heptanos] para

proporcionar 500 mg el producto deseado (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,80-3,91 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,80-1,97 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 5H), 1,31 (s, 10H), 0,87-0,98 (m, 6H), 0,84-1,01 (m, 1H). EM (IEN): *m/z* = 365,51 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,54 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

5

Compuesto 47D: 1-[2,2-Dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]-4-yodo-1*H*-pirazol

Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (44 mg, 0,26 mmol) a una solución en agitación de 3-(4-yodo-pirazol-1-il)-2,2-dimetil-propan-1-ol (Compuesto 47E, 500 mg, 1,79 mmol) en DCM (2,58 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de argón, se enfrió en un baño de hielo, después se añadió dihidropirano (0,261 ml, 2,86 mmol) se agitó y se calentó gradualmente a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [EtOAc al 0 → 10 %/heptanos] para proporcionar 597 mg del compuesto del título (92 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,57 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 3,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 4H), 0,93 (d, J = 4,8 Hz, 6H).

10

15

Compuesto 47E: 3-(4-Yodopirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

Una solución enfriada (-20 °C) de éster metílico del ácido 3-(4-yodopirazol-1-il)-2,2-dimetilpropiónico (Compuesto 47F, 6,0 g, 19,48 mmol) en THF (80 ml) se trató con DIBAL (42,85 ml, 42,85 mmol, solución 1 M en tolueno) y se dejó calentar a TA durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de amonio ac. (20 ml) y los sólidos se filtraron a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4,9 g (90 %) en forma de un aceite que se cristalizó por completo después de un periodo de reposo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 0,9 (s, 6H).

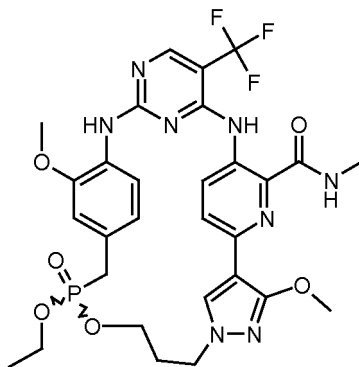
20

25

Compuesto 47F: Éster metílico del ácido 3-(4-yodopirazol-1-il)-2,2-dimetilpropiónico

Una solución de 4-yodo-1*H*-pirazol (194 mg, 1 mmol), éster metílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (200 mg, 1,5 mmol) y trifenilfosfina (393 mg, 1,5 mmol) en THF (5 ml) se trató con DIAD (0,3 ml, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 10 %/hexanos) para dar 249 mg (81 %) del producto deseado en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

30



35

Ejemplo 48: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-3,14-dimetoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-3,14-dimetoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

40

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(3-hidroxi)propil]-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 48A, 132 mg, 0,189 mmol) para proporcionar 22,2 mg del Ejemplo 48 racémico (17 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,79-7,89 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,36 (td, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90-4,02 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 5H), 3,11-3,23 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 677,47 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,24 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

45

50

Compuesto 48A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(3-hidroxi)propil]-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 48B, 286 mg, 0,395 mmol), proporcionando 132 mg del compuesto del título (48 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s a, 1H), 8,29 (s a, 2H), 7,63-7,77 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 5H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,07 (quint., J = 6,4 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 695,56 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,15 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 48B: (4-[[4-((6-[1-(3-Hidroxipropil)-3-metoxi-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 251 mg, 0,553 mmol) y 3-amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 48C, 177 mg, 0,580 mmol) para proporcionar 139 mg del compuesto del título (35 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s a, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,00-4,10 (m, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,08 (quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,20-1,27 (m, 6H). EM (IEN): m/z = 723,42 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,31 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 48C: 3-Amino-6-[1-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 3-amino-N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 48D, 500 mg, 2 mmol) y 3-(4-yodo-3-metoxi-pirazol-1-il)-propan-1-ol (Compuesto 48E, 600 mg, 2,18 mmol) para proporcionar 177 mg del compuesto del título (30 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H). EM (IEN): m/z = 306,24 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 0,75 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 48D: 3-Amino-N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida

Una solución de 3-amino-6-bromo-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 1,15 g, 5,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmol), AcOK (1,47 g, 15,0 mmol), triciclohexilfosfina (0,105 g, 0,375 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,229 g, 0,250 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con argón (3 x), después se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). El material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de celite. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se cristalizó con EtOAc, proporcionando el boronato deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,72 g, rendimiento del 52 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,40 (s. a., 2H), 2,99 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 12H). EM (IEN): m/z 195,86 [M+H]⁺ para el ácido borónico correspondiente. HPLC: t_R = 0,63 min (ZQ3: polar de 5 min).

Compuesto 48E: 3-(4-Yodo-3-metoxi-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol

Una solución de 4-yodo-3(5)-metoxipirazol (Compuesto 48F, 2 g, 8,92 mmol) en DMF (5,0 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (386 mg). Después de 45 minutos, se añadió 3-bromopropanol (1,24 g, 8,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y después a TA durante 1 h. Después, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/hexanos, 1:4) para producir 1,4 g (56 %) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,64 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6 Hz, 1H), 1,95-2,03 (m, 2H).

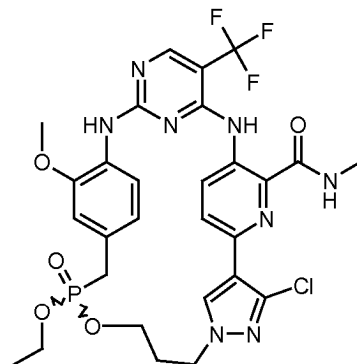
Compuesto 48F: 4-Yodo-3(5)-metoxipirazol

Una solución de 3-metoxi-1H-pirazol (Compuesto 48G, 1,6 g, 16,32 mmol) en DMF (25 ml) se enfrió a -30 °C y se cargó con NIS (3,67 g, 16,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 1,5 h, y después se añadieron H₂O (30 ml) y EtOAc (40 ml) a -30 °C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, Na₂S₂O₃ acuoso 1 M, seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,1 g (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Este material se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

Compuesto 48G: 3(5)-Metoxipirazol

Una solución de 1-acetil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (*Molbank*, 2006 pp M464/1-M464/3, 3,0 g, 23,8 mmol), carbonato potásico (3,28 g, 23,8 mmol) en 2-butanona (72 ml) se cargó con sulfato de dimetilo (2,48 ml, 26,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo oscuro. El aceite en bruto se recogió en NaOH acuoso 10 M (1,1 ml) y 80 ml

de una mezcla 1:1 de THF/MeOH y se agitó a ta durante 30 min y se neutralizó con HCl 1 N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,7 g (73 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).



5

Ejemplo 49: 10-Óxido de (10*S*)-3-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-3-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

10

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[3-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 49A, 445,1 mg, 0,6368 mmol) para proporcionar 118 mg del Ejemplo 49 racémico (27 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,36-4,44 (m, 2H), 3,70-3,95 (m, 7H), 3,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 681,43/683,36 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,32 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

15

Compuesto 49A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[3-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

20

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({6-[3-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 49B, 480 mg, 0,661 mmol) para proporcionar 445 mg del producto deseado (96 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93-9,09 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,82-3,92 (m, 5H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,97-3,02 (m, 4H), 2,11 (quint., *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 699,54/701,48 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,21 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

25

Compuesto 49B: (4-[[4-({6-[3-Cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

30

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando 3-amino-6-[3-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 49C, 365 mg, 1,18 mmol) para proporcionar 480 mg del compuesto del título (59 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,00-4,11 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,11 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,22-1,29 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* = 727,38/729,32 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,35 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

35

Compuesto 49C: 3-Amino-6-[3-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

40

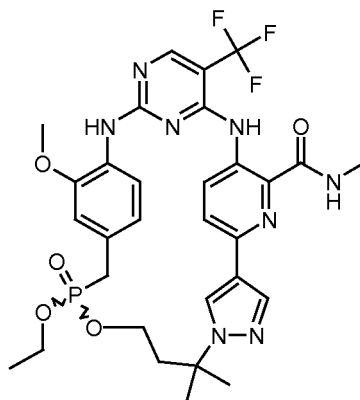
Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 48D, 631,2 mg, 2,28 mmol) y 3-(4-bromo-3-cloro-pirazol-1-il)-propan-1-ol (Compuesto 49E, 600 mg, 2,51 mmol) para proporcionar 365 mg del compuesto del título 52 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 310,20/312,23 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

45

Compuesto 49D y 49E: 3-(4-Bromo-3-cloro-pirazol-1-il)-propan-1-ol y 3-(4-bromo-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol

Se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 0,57 g, 14,3 mmol) a una solución de 3-cloro-4-

- 5 bromopirazol (*Chem. Ber.*, 1970, 103, 1942 -1948, 2 g, 11 mmol) en DMF (5 ml). Después de 30 min, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con 3-bromopropanol (1,3 ml, 14,3 mmol) mediante adición gota a gota. Después de agitar durante 2 h más a ta., la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 50 % en hexanos) para aislar el Compuesto 49D como el isómero no polar (0,5 g, 18 %) y el Compuesto 49E como el isómero polar (1,6 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 (s, 1H), 4,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 239,01/241,08 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,92 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



- 10 Ejemplo 50: 10-Óxido (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,6,6-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,6,6-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

- 15 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 50A, 88,6 mg, 0,128 mmol) para proporcionar 17,5 mg del Ejemplo 50 racémico (20 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 3,83 (s, 7H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,27-2,46 (m, 2H), 1,77 (d, J = 1,0 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 675,53 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,32 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 50A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

- 25 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 50B, 117 mg, 0,163 mmol) para proporcionar 88,6 mg del compuesto del título (79 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,72-3,98 (m, 7H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,30-2,43 (m, 2H), 1,77 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 693,61 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,18 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 50B: (4-[[4-({6-[1-(4-Hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

- 35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 304 mg, 0,671 mmol) y 2-amino-5-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida (Compuesto 50C, 213,1 mg, 0,705 mmol) para proporcionar 117 mg del compuesto del título (24 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 2,3, 10,6 Hz, 1H), 4,01-4,12 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,21-1,30 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* = 721,49 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,33 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 50C: 3-Amino-6-[1-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

- 45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 48D, 649 mg, 2,34 mmol) y 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-3-metilbutan-1-ol (Compuesto 50D, 600 mg, 2,57 mmol) para proporcionar 304 mg del compuesto del título (43 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H). EM (IEN): *m/z* = 304,26 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,77 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

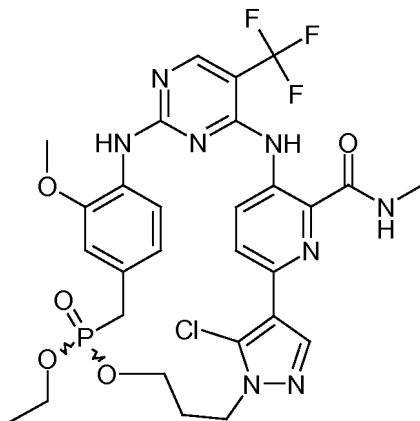
50

Compuesto 50D: 3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-1-ol

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 10,43 ml) a una solución de 3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutanoato de etilo (Compuesto 50E, 1,3 g, 4,74 mmol), en THF (30 ml) a -78 °C y se dejó en agitación durante 3 horas calentando eventualmente a -10 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de K/Na tartrato tetrahidrato (10 ml) y se dejó en agitación durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,0 g del producto deseado (91 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,54-3,58 (c, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,28 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,09 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H).

Compuesto 50E: 3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutanoato de etilo

Una solución de 4-bromo-1H-pirazol (3,42 g, 23,43) y éster etílico del ácido 3-metil-2-butenoico (1 g, 7,81 mmol) en DMF (50 ml) se trató con carbonato de cesio (10,1 g, 31,07) y se dejó en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el producto deseado, rendimiento de 1,1 g (51 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,18-1,10 (t, 3H).



Ejemplo 51: 10-Óxido de (10S)-31-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-31-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-((6-[5-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 51A, 129 mg, 0,184 mmol) para proporcionar 2,5 mg del compuesto del título (2 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,39-4,64 (m, 2H), 3,59-3,87 (m, 7H), 3,11-3,23 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,87 (s a, 3H). EM (IEN): *m/z* = 681,46/683,47 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,31 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 51A: Hidrógeno (4-[[4-((6-[5-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-((6-[5-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 51B, 161 mg, 0,222 mmol) para proporcionar 129 mg del compuesto del título (83 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s a, 1H), 8,29-8,35 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79-3,92 (m, 5H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,95 (s, 4H), 2,09 (quint., *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 699,54/701,60 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,21 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 51B: (4-[[4-((6-[5-Cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 304 mg, 0,671 mmol) y 3-amino-6-[5-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 51C, 218 mg, 0,705 mmol) para proporcionar 161 mg del

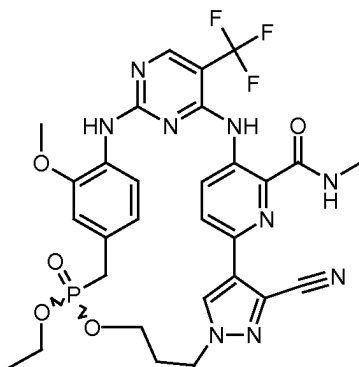
compuesto del título (33 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s a, 1H), 8,31-8,39 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (td, *J* = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 4,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (quint., *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,09 (quint., *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,21-1,29 (m, 7H). EM (IEN): *m/z* = 727,38/729,32 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,34 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

5

Compuesto 51C: 3-Amino-6-[5-cloro-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 48D, 284 mg, 1,03 mmol) y 3-(4-bromo-5-cloro-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol (Compuesto 49D, 270 mg, 1,1 mmol) para proporcionar 151 mg del compuesto del título (48 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,06 (quint., *J* = 6,6 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 310,20/312,18 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,77 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

10



15 Ejemplo 52: 10-Óxido de (10*S*)-3-ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25), 2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-3-ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

20

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[3-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 52A, 280 mg, 0,405 mmol) para proporcionar 21,4 mg del compuesto del título (8 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,54-3,71 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 672,15 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,00 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

25

30 Compuesto 52A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[3-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo.

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({6-[3-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 52B, 259 mg, 0,361 mmol) para proporcionar 250 mg del compuesto del título (100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,83-3,94 (m, 5H), 3,62 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 690,49 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

35

40 Compuesto 52B: (4-[[4-({6-[3-Ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 236 mg, 0,520 mmol) y 3-amino-6-[3-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 52C, 164 mg, 0,546 mmol) para proporcionar 259 mg del compuesto del título (69 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (quint., *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,17 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 7H). EM (IEN): *m/z* = 718,47 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,39 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

50

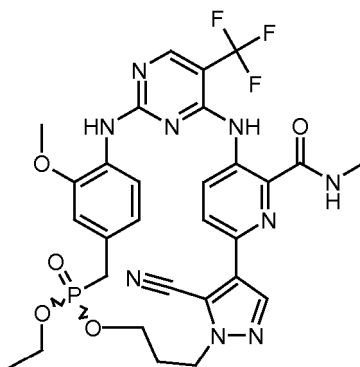
Compuesto 52C: 3-Amino-6-[3-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 48D, 657 mg, 2,37 mmol) y 4-bromo-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo (Compuesto 52E, 600 mg, 2,61 mmol) para proporcionar 164 mg del compuesto del título (23 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,11 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 301,24 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,79 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 52D y Compuesto 52E: 4-Bromo-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo y 4-bromo-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

10 Se preparó de manera análoga a 38E usando 4-bromo-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo (2,00 g, 11,6 mmol) para proporcionar 434 mg y 2,21 g de los compuestos del título par dar Compuesto 52D y 52E (16 % y 83 %), respectivamente. Compuesto 52E: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (s, 1H), 4,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,02-2,20 (m, 2H). Compuesto 52E: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 4,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,46-3,59 (m, 2H), 2,05 (quint., *J* = 6,4 Hz, 2H).



15 Ejemplo 53: 10-Óxido de (10*S*)-31-ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25), 2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-31-ciano-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

25 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-({6-[5-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 53A, 146 mg, 0,212 mmol) para proporcionar 3,80 mg del compuesto del título (3 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42-12,53 (m, 1H), 9,21-9,30 (m, 1H), 8,85-8,95 (m, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,02-4,14 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 6H). EM (IEN): *m/z* = 672,65 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,61 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

30 Compuesto 53A: Hidrógeno (4-[[4-({6-[5-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3A usando (4-[[4-({6-[5-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 53B, 191 mg, 0,266 mmol) para proporcionar 146 mg del compuesto del título (80 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,15 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 5H), 3,60 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,99-3,07 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,16 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 690,62 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

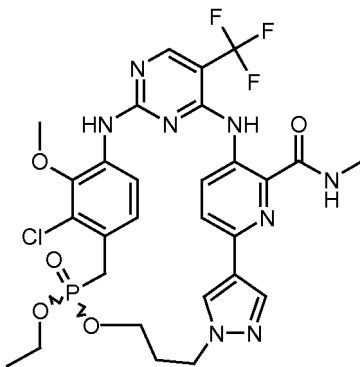
40 Compuesto 53B: (4-[[4-({6-[5-Ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 218 mg, 0,480 mmol) y 3-amino-6-[5-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 53C, 151 mg, 0,504 mmol) para proporcionar 191 mg del compuesto del título (55 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,01-4,14 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,17 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,18-1,31 (m, 8H). EM (IEN): *m/z* = 718,56 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,36 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

50

Compuesto 53C: 3-Amino-6-[5-ciano-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga a 3C usando 3-amino-*N*-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxamida (Compuesto 48D, 475,3 mg, 1,715 mmol) y 4-bromo-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (Compuesto 52D, 434 mg, 1,89 mmol) para proporcionar 151 mg del compuesto del título (29 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,15 (quint., *J* = 6,6 Hz, 2H). EM (IEN): *m/z* = 301,24 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,79 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



10 Ejemplo 54: 10-Óxido de (10*S*)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

15 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 54A, 203 mg, 0,228 mmol) para proporcionar 84,8 mg de Ejemplo 54 en forma de una mezcla racémica (55 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,35-8,42 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 4,42-4,51 (m, 2H), 3,69 (s a, 7H), 3,43-3,56 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,27 (s a, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 681,56 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,36 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

25 Compuesto 54A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (203 mg, 74,66 %).

30 Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 54B, 200 mg, 0,306 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 81 mg, 0,321 mmol) para proporcionar 203 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (75 %). EM (IEN): *m/z* = 887,65/889,64 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,68 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

35 Compuesto 54B: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

40 Se preparó de manera análoga al Compuesto 38C con (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 54C). EM (IEN): *m/z* 653,03/655,02 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,98 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 54C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B con (2-cloro-4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 54D) y el compuesto 6D. EM (IEN): *m/z* 681,34/683,34 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,51 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 54D: 2-Cloro-4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibencilfosfonato de dietilo

50 A una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (2,1 g, 9,77 mmol) en una mezcla 1:1 de DCE y *t*-butanol (20 ml) se añadió ZnCl₂ (1 M, 10 ml) y se agitó durante media hora a TA. Después de enfriar a 0 °C, se añadió 4-amino-2-cloro-3-metoxibencilfosfonato de dietilo (3 g, 9,77 mmol) en una mezcla 1:1 de DCE y *t*-butanol (20 ml), seguido gota a gota de *N*-metilimidazol (800 mg, 9,75 mmol) mientras se continuaba agitando durante 24 h. Los disolventes

se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo y hexanos (1:1)) para producir el compuesto deseado con un rendimiento de 1,5 g (32 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,01-4,18 (c, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,29 (d, 2H), 1,24 (t, 6H).

5 Compuesto 54E: 4-Amino-2-cloro-3-metoxibencilfosfonato de dietilo

A una solución de 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobencilfosfonato de dietilo (Compuesto 54F, 1 g, 2,96 mmol) en etanol (15 ml), y polvo de hierro (1,63 g, 29,6 mmol) se añadió HCl acuoso 2 N (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió una solución saturada de Na_2CO_3 hasta que el pH fue 9. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el residuo. Se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto requerido (89 %, 900 mg). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,00-4,19 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,25 (d, 2H), 1,23 (t, 6H).

15 Compuesto 54F: 2-Cloro-3-metoxi-4-nitrobencilfosfonato de dietilo

A una solución de 1-(bromometil)-2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenceno (Compuesto 54G, 900 mg, 3,21 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió trietilfosfito (586 mg, 3,53 mmol) y se calentó a reflujo durante 24 h. Se retiraron por destilación a presión reducida tolueno y trietilfosfito para proporcionar el compuesto deseado, 800 mg (79 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,19-4,05 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 1,31 (t, 6H).

Compuesto 54G: 1-(Bromometil)-2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenceno

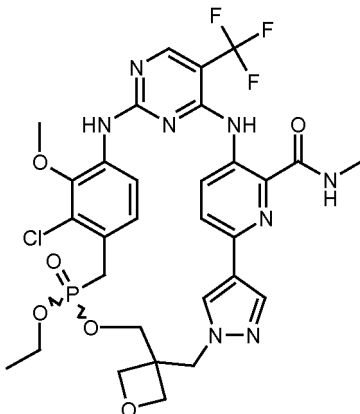
A una solución de (2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)metanol (Compuesto 54H, 1,1 g, 5,06 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió tribromuro de fósforo (684 mg, 2,53 mmol). Después de terminarse la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener 900 mg del compuesto (64 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

30 Compuesto 54H: (2-Cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)metanol

A una solución de 2-cloro-3-metoxi-4-nitrobenzaldehído (Compuesto 54I, 1,6 g, 7,44 mmol) en metanol (25 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (330 mg, 8,91 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió agua (15 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el intermedio deseado (1,1 g, 69 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,25 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H).

Compuesto 54I: 2-Cloro-3-metoxi-4-nitrobenzaldehído

Se añadió lentamente nitrato potásico (4 g, 39,6 mmol) a una solución de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (6 g, 35,2 mmol) en ácido sulfúrico (28 ml) a 30-40 °C. Los contenidos de los matracos se calentaron a 50-60 °C durante 10 minutos y después se vertieron sobre hielo (60 g). El sólido obtenido se destiló con vapor para proporcionar el compuesto deseado (1,6 g, 21 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 4,08 (s, 3H).



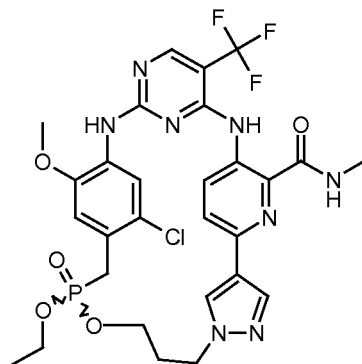
Ejemplo 55: 10-Óxido de (10S)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12⁵.1^{17,21}]]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28), 18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-13-cloro-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12⁵.1^{17,21}]]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14, 17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 55A, 264 mg, 0,284 mmol) para proporcionar 80 mg de

Ejemplo 55 en forma de una mezcla racémica (39 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 2,9, 8,7 Hz, 1H), 4,71-4,82 (m, 4H), 4,49 (dd, *J* = 6,7, 16,8 Hz, 2H), 3,75-3,92 (m, 7H), 3,39-3,56 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 723,60/725,57 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,37 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

5 Compuesto 55A: (3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil]fosfonato de etilo

10 Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-3-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 54B, 200 mg, 0,306 mmol) y (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol (Compuesto 44B, 95 mg, 321 mmol) para proporcionar 264 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (93 %). EM (IEN): *m/z* = 929,64/931,71 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,67 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



15 Ejemplo 56: 10-Óxido de (10*S*)-13-cloro-10-etoxi-29-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-13-cloro-10-etoxi-29-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

25 Se preparó de manera análoga al Compuesto 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 56A, 203 mg, 0,228 mmol) para proporcionar 54,7 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (35 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,33-4,45 (m, 2H), 4,00-4,11 (m, 2H), 3,86-3,97 (m, 5H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,26-2,37 (m, 2H), 1,21-1,25 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* = 681,53/683,56 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,42 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

30 Compuesto 56A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de etilo

35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de etilo (Compuesto 56B, 200 mg, 0,306 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 81 mg, 0,321 mmol) para proporcionar 181 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (67 %). EM (IEN): *m/z* = 887,59/889,59 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,74 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

40 Compuesto 56B: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de etilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 38C reemplazando el Compuesto 38B por (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de dietilo (Compuesto 56C). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,39 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,91-8,99 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,95 (quint., *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 653,02/655,02 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,89 min (polar de 2 min).

50 Compuesto 56C: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de dietilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil]fosfonato de dietilo

(Compuesto 56D). EM (IEN): m/z 681,02/683,27 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,56 min (analítico de 2 min).

Compuesto 56D: Éster dietílico del ácido 2-cloro-4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-bencil]-fosfónico

5 Una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (2,8 g, 13 mmol) en una mezcla dicloroetano y t-butanol (1:1, 10 ml) se trató con ZnCl₂ (solución 1 M en éter, 13 ml) y se agitó durante media hora a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota una solución de éster dietílico del ácido (4-amino-2-cloro-5-metoxi-bencil)-fosfónico (Compuesto 56E, 4 g, 13 mmol) en dicloroetano y t-butanol (1:1, 10 ml), seguido de N-metilimidazol
10 mientras se continuaba agitando durante 24 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar la mezcla de isómeros (3 g que contenían un 20 % de impurezas del otro isómero). Repetidas cristalizaciones en acetato de etilo dieron el isómero requerido puro (1,15 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (d, J = 21,50 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,07 Hz, 6H).

Compuesto 56E: Éster dietílico del ácido (4-amino-2-cloro-5-metoxi-bencil)-fosfónico

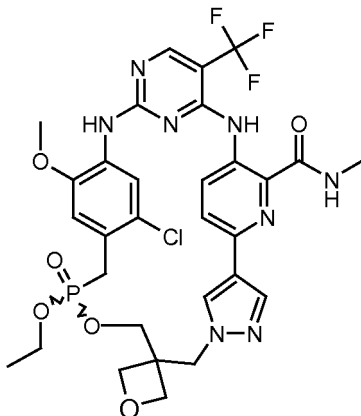
20 Una suspensión de éster dietílico del ácido (2-cloro-5-metoxi-4 nitrobencil)-fosfónico (Compuesto 56F, 10,3 g, 30,5 mmol), polvo de hierro (16,8 g, 305 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 2 M (25 ml) y etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió Na₂CO₃ sólido (6 g) hasta que el pH fue 9. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, la torta de filtro se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró para dar un residuo que se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el material requerido en forma de una goma (8 g, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,3 (s a, 2H), 4,05-4,13 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (d, J = 20,50 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,05 Hz, 6H).

Compuesto 56F: Éster dimetilico del ácido (2-cloro-5-metoxi-4 nitrobencil)-fosfónico

30 Una mezcla de 1-bromometil-2-cloro-5-metoxi-4-nitro-benceno, 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitro-benceno y 1-cloro-2-dibromometil-4-metoxi-5-nitro-benceno (Compuesto 56G, 24 g, 1:0,015:0,5) en tolueno (100 ml) se trató con trietilfosfito (15,6 g, 94,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 24 h. Se retiraron por destilación tolueno y trietilfosfito a presión reducida. El residuo se trató con éter diisopropílico caliente para dar 10 g del compuesto requerido en forma de cristales de color amarillo oscuro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,89 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,02-4,06 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (d, J = 20,50 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,05 Hz, 6H).

Compuesto 56G: 1-Bromometil-2-cloro-5-metoxi-4-nitro-benceno

40 Una solución de 1-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitro-benceno (13,2 g, 65,6 mmol) en dicloroetano (200 ml) se trató con N-bromosuccinimida (12,8 g, 72,2 mmol) y 1,1-azobis ciclohexano carbonitrilo (0,5 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en presencia de luz durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se lavó con tiosulfato sódico (ac. al 20 %, 50 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo (24 g), que según la RMN ¹H era una mezcla 1:0,5:0,15 del producto deseado, material de partida y el producto dibromado (1-cloro-2-dibromometil-4-metoxi-5-nitro-benceno) en una proporción y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).



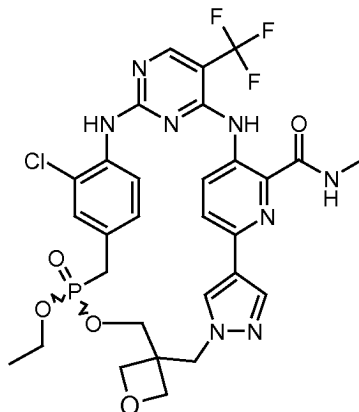
50 Ejemplo 57: 10-Óxido de (10S)-13-cloro-10-etoxi-29-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2.12,15.12,5.117,21]henciaonta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida y 10-óxido de (10R)-13-cloro-10-etoxi-29-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2.12,15.12,5.117,21]henciaonta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-

oxetano]-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 44 usando (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 57A, 175 mg, 0,188 mmol) para proporcionar 63,6 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (47 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,60-4,80 (m, 3H), 4,47-4,57 (m, 2H), 3,92-4,09 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,53 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 723,57/725,55 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,40 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 57A: (3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-2-cloro-5-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 56B, 200 mg, 0,306 mmol) y (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol (Compuesto 44B, 94,5 mg, 0,321 mmol) para proporcionar 175 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (61 %). EM (IEN): *m/z* = 931,68/933,72 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,72 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



Ejemplo 58: 10-Óxido de (10*S*)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentacyclo[21.2.2.2.12.5.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-14-cloro-10-etoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentacyclo[21.2.2.2.12.5.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7,3'-oxetano]-24-carboxamida y

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-clorobencil)fosfonato de etilo (Compuesto 58A, 170 mg, 0,188 mmol) para proporcionar 27,1 mg del compuesto del título (21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 4,73-4,80 (m, 3H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 2H), 3,93 (dd, *J* = 5,8, 10,9 Hz, 1H), 3,76 (td, *J* = 7,4, 10,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 7,7, 10,7 Hz, 1H), 3,58 (dt, *J* = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 693,58/695,58 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,38 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 58A: (3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-clorobencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-clorobencil)fosfonato (Compuesto 58B, 200 mg, 0,321 mmol) y (3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol (Compuesto 44B, 99,0 mg, 0,337 mmol) para proporcionar 160 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (56 %). EM (IEN): *m/z* = 899,74/901,72 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,64 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

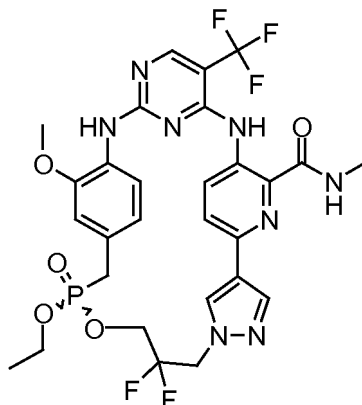
Compuesto 58B: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-clorobencil)fosfonato de etilo

Una mezcla de (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-clorobencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 58C, 4,30 g, 6,60 mmol) y yoduro sódico (1,483 g, 9,896 mmol) en piridina (21,4 ml, 265 mmol) se calentó a reflujo durante 18 horas. La piridina se retiró al vacío y los sólidos restante se recogieron en agua (~50 ml). Esto se trató con HCl 6 N, gota a gota con agitación, hasta que se alcanzó pH ~2.

Se formó un precipitado espeso. Esta mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 3,719 g de un sólido de color castaño (90 %). El material se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,57 (s a, 1H) 8,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 8,33 (s, 1H) 8,08 (c, *J* = 4,5 Hz, 1H) 7,83 (s a, 1H) 7,35-7,44 (m, 2H) 7,19 (dt, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H) 4,06 (quint., *J* = 7,3 Hz, 2H) 3,10 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H) 3,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H) 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Compuesto 58C: (4-[[4-{{6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-clorobencil)fosfonato de dietilo

10 Este material se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por el Compuesto 6D y el Compuesto 1E por el Compuesto 24C. EM (EN+): *m/z* 651,22/ 653,22 (MH⁺). UPLC: *t_R* = 1,48 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



15 Ejemplo 59: 10-Óxido de (10*S*)-10-etoxi-7,7-difluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-10-etoxi-7,7-difluoro-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 usando hidrógeno (4-[[4-{{6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 59A, 307 mg, 0,438 mmol) y dejando la mezcla en agitación durante un periodo de 5 días para proporcionar 32 mg de Ejemplo 59 como una mezcla racémica (11 %). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dt, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,84-4,91 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,96 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (CD₃OD, 376 MHz): δ = 64,1, 109,4, 109,5. RMN ³¹P (CD₃OD, 162 MHz): δ = 28,0. EM (IEN): *m/z* 683,57 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

25 RMN ¹⁹F (CD₃OD, 376 MHz): δ = 64,1, 109,4, 109,5. RMN ³¹P (CD₃OD, 162 MHz): δ = 28,0. EM (IEN): *m/z* 683,57 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,26 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

30 Compuesto 59A: Hidrógeno (4-[[4-{{6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

35 Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando (4-[[4-{{6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 59B, 388 mg, 0,532 mmol) para proporcionar 348 mg del compuesto del título (93 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96-9,11 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,88 (quint., *J* = 6,9 Hz, 5H), 3,65-3,77 (m, 2H), 3,06 (s, 5H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 701,68 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,27 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

40 Compuesto 59B: (4-[[4-{{6-[1-(2,2-Difluoro-3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il}amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo

45 Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1E, 275 mg, 0,606 mmol) y 3-amino-6-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 59C, 198 mg, 0,636 mmol) para proporcionar 388 mg del compuesto del título (84 %). EM (IEN): *m/z* = 729,68 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,33 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

50 Compuesto 59C: 2-Amino-5-[1-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-metilbenzamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44C usando 2-amino-5-[1-[3-(benciloxi)-2,2-difluoropropil]-1*H*-pirazol-4-il]-

N-metilbenzamida (Compuesto 59D, 398 mg, 0,994 mmol) para proporcionar 198 mg del compuesto del título (64 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,68 (t, *J* = 12,9 Hz, 3H), 2,94 (s, 2H). EM (IEN): *m/z* = 312,29 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,71 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

5

Compuesto 59D: 3-Amino-6-{1-[3-(benciloxi)-2,2-difluoropropil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Compuesto 3C usando 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 359 mg, 1,56 mmol) y 1-[3-(benciloxi)-2,2-difluoropropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Compuesto 59E, 650 mg, 1,72 mmol) para proporcionar 398 mg del compuesto del título (64 %). EM (IEN): *m/z* = 402,16 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,93 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

10

Compuesto 59E: 1-(3-Benciloxi-2,2-difluoropropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

15 Una solución de 1-(3-benciloxi-2,2-difluoropropil)-4-yodo-1*H*-pirazol (Compuesto 59F, 1,8 g, 4,7 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con *i*PrMgCl (4,75 ml, 9,5 mmol, 2 M) y la temperatura se elevó a -40 °C. Después de 20 min agitando a -40 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se trató con 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,091 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA, se trató con cloruro de amonio ac. sat. (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 1,56 g (89 %) del producto deseado en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 5H), 4,64-4,59 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 1,26 (s, 12H).

20

Compuesto 59F: 1-(3-Benciloxi-2,2-difluoropropil)-4-yodo-1*H*-pirazol

25 Una solución fría (0 °C) de 4-yodo-1*H*-pirazol (10,1 g, 51,8 mmol) en DMF (20 ml) se trató con NaH (1,56 g, 38,82 mmol, 60 %) y se dejó calentar a TA. Después de 1 h, la mezcla de reacción se trató con 3-benciloxi-2,2-difluoropropil éster del ácido metanosulfónico (Compuesto 59G, 2,0 g, 6,47 mmol) y se agitó durante 24 h a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio ac. sat. enfriado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5x30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 30 %/hexanos) para dar 1,8 g (72 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,38 (m, 7H), 4,63 (s, 2H), 3,89 (s, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H).

30

Compuesto 59G: 3-Benciloxi-2,2-difluoropropil éster del ácido metanosulfónico

35

Una solución de 3-benciloxi-2,2-difluoropropan-1-ol (Compuesto 59H, 202 mg, 1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo en DCM (3 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con Et₃N (0,28 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con K₂CO₃ ac. (4 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 220 mg (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,33 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H).

40

Compuesto 59H: 3-Benciloxi-2,2-difluoropropan-1-ol

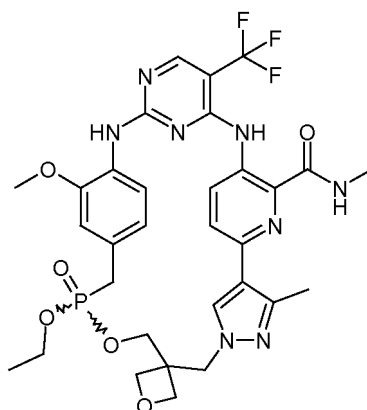
45 Una suspensión de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (Compuesto 59I, 6,0 g, 53,5 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (1,5 g, 10,7 mmol) y K₂CO₃ (11,0 g, 80,3 mmol) en DMF (50 ml) se trató con bromuro de bencilo (8,9 ml, 74,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (5x100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo al 20 %/hexanos) para dar 5 g (50 %) del producto deseado en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,34 (m, 5H), 4,70 (s, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H).

50

Compuesto 59I: 2,2-Difluoropropano-1,3-diol

55 Una solución de 3-acetoxi-2-oxopropil éster del ácido acético (6,2 g, 35,6 mmol) en DAST (11 ml) se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de hielo y carbonato sódico sat. La capa ac. se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4,8 g (69 %) de 3-acetoxi-2,2-difluoro-propil éster del ácido acético, que se disolvió en metanol y se trató con NaOMe (3,9 g, 73 mmol). Después de 6 h, la mezcla de reacción se neutralizó con resina de intercambio iónico amberlite IR (ácida). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a 2,8 g (70 %) del producto deseado en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,91 (t, *J* = 12,5 Hz, 4H), 1,8 (s a, 2H).

60



Ejemplo 60: 10-Óxido de (10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-N,3-dimetil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]]hentriaconta-1 (25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7, 3'-oxetano]-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-N,3-dimetil-20-(trifluorometil)espiro[9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-7, 3'-oxetano]-24-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (3-[[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil(4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo racémico (Compuesto 60A, 259 mg, 0,285 mmol) para dar el producto deseado en forma de una mezcla racémica (88 mg, 44 %). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 4,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,37 (dd, *J* = 21,4, 2,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (CD₃OD, 376 MHz): δ = 64,0. RMN ³¹P (CD₃OD, 162 MHz): δ = 27,9. EM (IEN): *m/z* 703,60 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,27 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 60A: (3-[[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

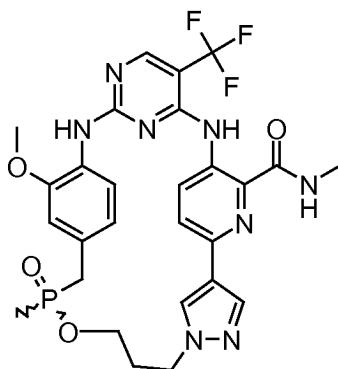
Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 124 mg, 0,200 mmol) y (3-[[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol (Compuesto 60B, 75 mg, 0,24 mmol) para dar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 909,76/911,76 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,63 min (analítico de 2 min).

Compuesto 60B: (3-[[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]oxetan-3-il)metanol

Este material se preparó de manera análoga al Compuesto 44B usando el Compuesto 60C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,31 (s, 12H), 2,36 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H). EM (IEN): *m/z* 309,32 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,01 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 60C: 1-({3-[(Benciloxi)metil]oxetan-3-il)metil}-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

Una solución de (4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-3-metil pirazol (3,0 g, 14,4 mmol) en DMF (10 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 519 mg, 12,98 mmol) y metanosulfonato de {3-[(benciloxi)metil]oxetan-3-il)metilo (Compuesto 44D, 4,15 g, 21,6 mmol) a TA y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 0,5 % en diclorometano) para dar 1,6 g (36 %) del compuesto del título como el regioisómero predominante. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (s, 1H), 7,25 -7,32 (m, 5H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36-4,48 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).



Ejemplo 61: 10-Óxido de (10*S*)-14-metoxi-*N*,10-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-14-metoxi-*N*,10-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

El Ejemplo racémico 61 se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando ácido [1-(3-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)(metil)fosforil]oxi]propil-1*H*-pirazol-4-il]borónico (Compuesto 61A, 196 mg, 0,264 mmol) para proporcionar 112 mg del compuesto del título (69 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,33-8,40 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,47-3,60 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,17-3,28 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,39 (d, *J* = 13,9 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 617,60 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,14min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 61A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (2,24 g, 4,30 mmol) a una suspensión en agitación de ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfínico (Compuesto 61B, 845 mg, 1,43 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 362 mg, 1,43 mmol), y 1-metilimidazol (1,37 ml, 17,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (31,2 ml) a 60 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 0 → 10 % en 1:1 de EtOAc/DCM] para proporcionar 194 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (16 %). EM (IEN): *m/z* = 824,65 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,17 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 61B: Ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfínico

Se cargó (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de etilo (Compuesto 61C, 130 mg, 0,215 mmol) en piridina (10 ml) con bromotrimetilsilano (0,171 ml, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 16 h. La reacción se concentró al vacío a un sólido para proporcionar 100 mg del compuesto del título (79 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* = 589,38/591,37 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,19 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 61C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B usando (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de etilo (Compuesto 61D, 270 mg, 0,64 mmol) y 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 154 mg, 0,669 mmol) para proporcionar 298 mg del compuesto del título (76 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 617,06/619,06 [M+H]⁺. HPLC: *t_R* = 1,01 min (UPLC-TOF: polar de 3 min).

Compuesto 61D: (4-[[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de etilo

Este material se preparó de manera análoga al Compuesto 1E, reemplazando el Compuesto 1F por el Compuesto 61E. Después de cromatografía en columna ultrarrápida, el material se purificó adicionalmente mediante

HPLC/purificación dirigida a masas para aislar el compuesto del título como 1,09 g de un aceite de color amarillo (70 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,31 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 1,44 -1,50 (m, 3H), 3,27 (d, *J* = 17,68 Hz, 2H), 3,91 -3,95 (m, 3H), 4,01 -4,12 (m, 2H), 6,89 -6,96 (m, 1H), 7,02 -7,09 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).

5 Compuesto 61E: Éster etílico del ácido (4-amino-3-metoxibencil)-metilfosfónico

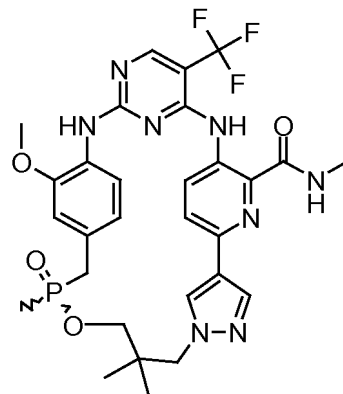
Se añadió Pd/C (1,5 g) a una solución de éster etílico del ácido (3-metoxi -4-nitrobencil)-metil fosfónico (Compuesto 61F, 8,0 g, 29,09 mmol) en etanol (70 ml). Esta mezcla se sometió a hidrogenación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite en bruto. El producto deseado se aisló como 6,3 g (86 %) de un aceite transparente usando cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/DCM). RMN ¹H (CDCl₃-300 MHz): δ 1,23 (m, 3H), 1,30 (d, *J* = 13,0 Hz, 3H), 3,0 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 3,67 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,69 (s, 1H).

15 Compuesto 61F: Éster etílico del ácido (3-metoxi-4-nitrobencil)-metilfosfónico

Una solución de 4-bromometil-2-metoxi-1-nitrobenceno (Compuesto 61G, 7,5 g, 30,36 mmol) y metilfosfonito de dietilo (5,52 g, 40,59 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un material oleoso de color pardo (8,2 g). Este material en bruto se trituró con hexano (6 X 20 ml) y el residuo oleoso se concentró en el rotavapor para retirar trazas de hexano, así como metilfosfonito de dietilo para dar el producto deseado (8,0 g, 96 %). RMN ¹H (CDCl₃-300 MHz): δ 1,29 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 3,17 (dd, *J* = 17, 18 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H).

25 Compuesto 61F: 4-Bromometil-2-metoxi-1-nitrobenceno

Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (58,62 g, 329,34 mmol) durante un periodo de 5-10 min a una solución bien agitada de 4-metil-2-metoxi-1-nitro benceno (50,0 g, 299,4 mmol) y 1, T-Azobis (ciclohexano carbonitrilo) (1,0 g, 4,1 mmol) en dicloroetano (600 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo luz UV durante un máximo de 7-8 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (400 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₄, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto (102,0 g), que se trituró con éter diisopropílico para proporcionar 43,0 g del producto deseado. El filtrado de éter diisopropílico se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5 - 40 %/Hexanos) para obtener 5,5 g más del producto deseado (48,5 g, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃-300 MHz): δ = 3,98 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,05 (dd, *J* = 6,60 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

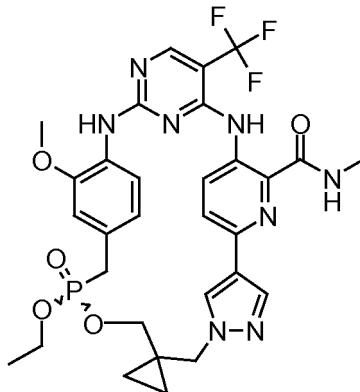


Ejemplo 62: 10-Óxido de (10*S*)-14-metoxi-*N*,7,7,10-tetrametil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*R*)-14-metoxi-*N*,7,7,10-tetrametil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}] hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 61B, 66,3 mg, 0,0779 mmol) para proporcionar 32 mg de Ejemplo 62 en forma de una mezcla racémica (64 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,36-3,49 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 13,9 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H). EM (IEN): *m/z* = 645,20 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,94 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 62A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Este material se preparó de manera análoga al Compuesto 61A usando ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)metilfosfínico (Compuesto 61B, 250 mg, 0,42 mmol) y 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 47B, 119 mg, 0,424 mmol) para proporcionar 70 mg del compuesto del título (19 %). EM (IEN): $m/z = 851,22/853,23$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,17$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



Ejemplo 63: 10'-Óxido de (10'S)-10'-etoxi-14'-metoxi-N-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaespiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriacontano]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida y 10'-Óxido de (10'R)-10'-etoxi-14'-metoxi-N-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaespiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriacontano]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida

Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 63A, 584 mg, 0,664 mmol) para proporcionar 145 mg de los compuestos del título (33 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 5H), 3,34-3,61 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H). EM (IEN): $m/z = 673,73$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,26$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 63A: (1-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 61A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 670 mg, 1,1 mmol) y (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metanol (Compuesto 63B, 300 mg, 1,08 mmol) para proporcionar 584 mg del compuesto del título como una mezcla racémica (62 %). EM (IEN): $m/z = 879,92/881,81$ [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,61$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 63B: (1-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metanol

Una solución de-{1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 63C, 8 g, 21,7 mmol) en etanol (100 ml) se trató con paladio sobre carbón (10 %, 6 g) y se calentó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar un residuo a presión reducida. El residuo se trituró con éter isopropílico para dar 3,2 g (53 %) del material requerido en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,54-0,65 (m, 4H).

Compuesto 63C: 1-{{1-[(Benciloxi)metil]ciclopropil}metil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Una solución de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8,62 g, 44,4 mmol) en DMF (12 ml) se trató con carbonato de cesio (14,6 g, 44,4 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. Una solución de metanosulfonato de {1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}metilo (Compuesto 63D, 12 g, 44,4 mmol) en DMF se añadió y se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 12 g (73 %) del compuesto requerido en forma de una goma incolora que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,71 (s, 2H), 0,56 (s, 2H).

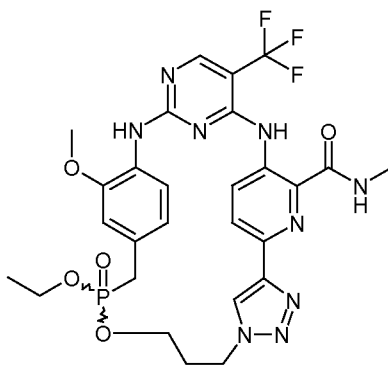
Compuesto 63D: Metanosulfonato de {1-[(benciloxi)metil]ciclopropil}metilo

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (5,2 ml, 68,7 mmol) a una solución enfriada con hielo de {1-

[(benciloxi)metil]ciclopropil]metanol (Compuesto 63E, 11 g, 57,2 mmol) y trietilamina (15,5 ml, 114 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 12 g (77 %) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,41 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 0,61 -0,75 (m, 4H).

Compuesto 63E: (1-Benciloximetil-ciclopropil)-metanol

Este compuesto se preparó mediante monobencilación selectiva de (1-hidroximetilciclopropil)-metanol (30 g, 294 mmol) usando el procedimiento de Maki et al. en *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 1466-1468. y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano al 100 %) para dar 32 g (57 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 -7,34 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,43-2,44 (m, 1H), 0,44-0,54 (m, 4H).



Ejemplo 64: 10-Óxido de (10R)-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10S)-10-etoxi-14-metoxi-N-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Una mezcla de 3-[4-(tributylstannanil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 64A, asumido 0,331 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11,6 mg, 0,0166 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno (3 x), después se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema ISCO: MeOH/DCM-EtOAc (1:1) = 0-15 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, (51 mg, rendimiento del 24 % en 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,86 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66-4,77 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 21,2, 2,2 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,36-2,49 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 648,69 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,08 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

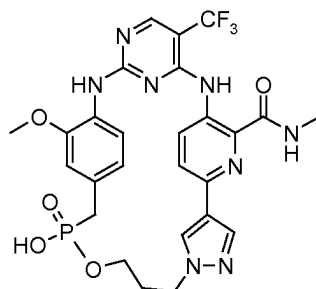
Compuesto 64A: 3-[4-(Tributylestananil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propil (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

A una solución de hidrógeno (4-{[4-{[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 205 mg, 0,331 mmol), 3-[4-(tributylestananil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 64B, 165 mg, 0,397 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 0,993 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (517 mg, 0,993 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema ISCO: MeOH/DCM = 0-3 %) para dar el producto deseado, que se usó en la siguiente etapa. EM (IEN): m/z 1018,86 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,22 min (UPLC-SQD: muy poco polar de 2 min).

Compuesto 64B: 3-[4-(Tributylestananil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol

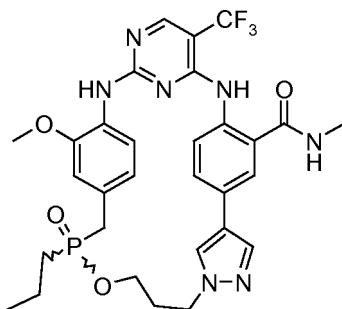
Una solución de tributylestaniletina (1,47 g, 4,67 mmol) y 3-azidopropan-1-ol (450 mg, 4,4 mmol) en PhMe (15 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. Se añadieron 0,5 equiv. más de tributylestaniletina, y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema ISCO: acetona/heptano = 0-30 %) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 1,42 g, rendimiento del 77 %. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,48 (s, 1H), 4,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 1,95 (s a, 1H), 1,54-1,58 (m, 6H), 1,33-1,37 (m, 6H),

1,10-1,14 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H).



Ejemplo 65: 10-Óxido de 10-hidroxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Una solución de 10-óxido de 10-etoxi-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida (Ejemplo 6, 30,0 mg, 0,0464 mmol) en HCl concentrado (6,0 ml) se agitó a 50 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta una espuma de color amarillo. El material se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando una columna de fase inversa con agua/MeOH (100:0 → 0:100) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como 7,5 mg de un sólido de color blanco (26 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,41 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,27 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,83 (s a, 3H), 3,52 (s a, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 2,16 (s a, 2H). EM (IEN): m/z 619,17 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 0,80$ min (polar de 2 min).



Ejemplo 66: 10-Óxido de (10*R*)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,28-hexaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12.5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[4-bromo-2-(metilcarbamoyl)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 66A, 0,245 g, 0,288 mmol). Después de cromatografía en columna, el material se trituró con DCM/heptano. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar los compuestos del título como 4,5 mg de un sólido de color blanco (2 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,37 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 6,61 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,30-4,56 (m, 2H), 4,09 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (s a, 1H), 2,82-3,10 (m, 5H), 2,25 (s a, 2H), 1,61 (d, $J = 18,9$ Hz, 4H), 1,01 (s a, 3H). EM (IEN): m/z 644,73 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,15$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 66A: (4-[[4-[[4-Bromo-2-(metilcarbamoyl)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Una solución de 5-bromo-2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida (Compuesto 66B, 150,5 mg, 0,3674 mmol) y (4-amino-3-metoxibencil)propilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 66C, 175,4 mg, 0,3674 mmol) en TFE (5,0 ml) se cargó con TFA (0,0602 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo y se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 90:10) como eluyente para proporcionar el compuesto del título racémico como 0,245 g de un sólido de color blanco (78 %). EM (IEN): m/z 850,91/852,88 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,52$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 66B: 5-Bromo-2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida

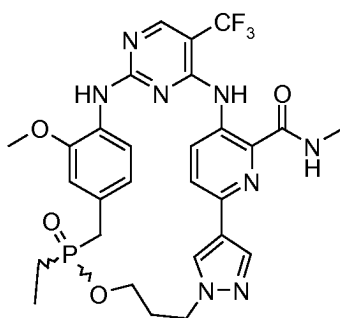
Se recogieron 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida (documento WO 2010141406, 4,6 g, 13,9 mmol) y *N*-bromosuccinimida (2,46 g, 13,9 mmol) en DMF (8 ml) y se agitaron durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se secó al aire y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar 2,4 g (42 %) del compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,88 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H).

10 Compuesto 66C: (4-Amino-3-metoxibencil)propilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Una solución de (3-metoxi-4-nitrobencil)prop-2-en-1-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 66D, 189,6 mg, 0,38 mmol) en EtOH (5,00 ml, 85,6 mmol) se cargó con Paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (40,0 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con gas de hidrógeno (3 x). La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un aceite transparente, (0,1754 g, 98 %). Este material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 2,14 (quint., *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 4H), 1,33 (s, 12H), 1,25 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* 478,26 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 0,77 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 66D: (3-Metoxi-4-nitrobencil)prop-2-en-1-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Una suspensión de ácido (3-metoxi-4-nitrobencil)prop-2-en-1-ilfosfínico (Compuesto 37E, 241 mg, 0,888 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 224 mg, 0,888 mmol) en 1,2-dicloroetano (19 ml) y DIPEA (0,928 ml, 5,33 mmol) se cargó con hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (1387 mg, 2,665 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (10 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color amarillo claro. El material se purificó de nuevo en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando 1:1 de DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color amarillo claro (189,6 mg, 42 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,81-7,87 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,73-5,86 (m, 1H), 5,19-5,32 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,90-4,04 (m, 5H), 3,20 (d, *J* = 16,2 Hz, 2H), 2,61 (dd, *J* = 7,6, 17,4 Hz, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,33 (s, 12H). EM (IEN): *m/z* 506,63 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,23 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 67: 10-Óxido de (10*R*)-10-etil-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-10-etil-14-metoxi-*N*-metil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

Este material racémico se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 67A, 0,275 g, 0,328 mmol) para proporcionar los compuestos del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,43 (td, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,44-4,49 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (dtd, *J* = 4,3, 7,9, 11,7 Hz, 1H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,17-2,32 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H), 1,13 (td, *J* = 7,6, 18,6 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* 631,64 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,18 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 67A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilo

5 Este material se preparó de manera análoga al Ejemplo 44A usando ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfínico (Compuesto 67B, 0,220 g, 0,365 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 0,0918 g, 0,364 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (275 mg, 90 %). EM (IEN): m/z 837,21/839,20 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,14 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

10 Compuesto 67B: Ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfínico

15 Una solución de (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de etilo (Compuesto 67C, 1,11 g, 1,76 mmol) en piridina (15,0 ml) se enfrió a 0 °C y después se cargó con bromotrimetilsilano (1,39 ml, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta con agitación durante 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (2,3 ml, 57 mmol) y después se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El material se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con HCl 3 N (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro. La capa de ácido se saturó con NaCl sódico y se extrajo con DCM (10 ml).
20 La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro. Ambos lotes de sólido se combinaron (932,5 mg, 88 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 5H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,13 (td, J = 7,5, 18,3 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 603,42/605,40 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,24 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

25 Compuesto 67C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de etilo

30 Una mezcla de 3-amino-6-bromo-N-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 477,74 mg, 2,0766 mmol) y (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de etilo (Compuesto 67C, 1000,0 mg, 2,2842 mmol) en TFE (8,29 ml) se preparó en un tubo de presión que puede cerrarse herméticamente, equipado con una barra de agitación y posteriormente se trató con TFA (319,97 μ l, 4,1532 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante una noche. La solución de reacción se concentró directamente sobre SiO₂, se cargó en un cartucho de muestra y se purificó por cromatografía en columna (Teledyne-ISCO Combiflash, MeOH al 0 -5 %/DCM) para aislar ~800 mg de material puro. Las fracciones impuras se combinaron, se concentraron y se sometieron de nuevo a cromatografía como se describe para aislar 300 mg más del producto deseado para un total de 1,11 g (85 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s a, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,07 (t, J = 1,8 Hz, 1H) 6,93 (dt, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 4,01 -4,14 (m, 2H) 3,89 (s, 3H) 2,94 (s, 3H) 1,70 -1,84 (m, 2H) 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,16 (dt, J = 18,2, 7,7 Hz, 3H); Doblete de carbono bencílico (acoplamiento de P) oscurecido por MeOH. EM (IEN): 631,50, 633,47 [M+H]; UPLC: t_R = 1,41 (analítico de 2 min).

Compuesto 67D: [(4-[[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxifenil)metil](etil) fosfinato de etilo

45 Una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (4,43 g, 20,5 mmol) en dicloroetano y t-butanol (1:1, 10 ml) se trató con ZnCl₂ (1 M en éter, 20,5 ml) y se agitó durante media hora a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota una solución de (4-amino-3-metoxifenil)metil-etil fosfinato de etilo (Compuesto 67E, 4 g, 13,69 mmol) en dicloroetano y t-butanol (1:1, 10 ml), seguido de diisopropiletilamina (3,57 ml, 20,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 24 h. Un residuo espeso se asentó en el fondo del matraz. Los disolventes se decantaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar 4 g del isómero puro requerido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,11 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H).

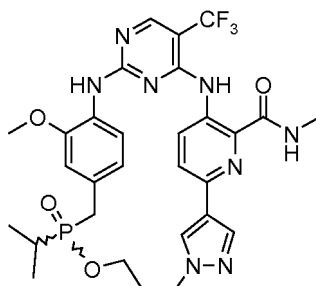
55 Compuesto 67E: (4-Amino-3-metoxifenil)metil-etil fosfinato de etilo

60 Una solución de etil [(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfinato de etilo (Compuesto 67F, 6 g, 20,9 mmol) en etanol (20 ml) se trató con paladio sobre carbono (10 %, 1 g) y se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 24 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 5 g de amina pura. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6,72 (s, 1H), 6,6 (s, 2H), 4,05-4,13 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,1 (s a, 2H) 3,01 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,08 (t, 3H).

Compuesto 67F: Etil [(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfinato de etilo

65 Una mezcla de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Compuesto 61F, 8 g, 32,5 mmol), una solución de etil fosfonito de dietilo en THF (30 ml) (*Synthetic Communications*, 2003, 33, 1665-1674, 9 g, 60,2 mmol) y tolueno (100 ml) se calentaron a 90 °C durante 24 h. Los disolventes se retiraron por destilación a presión reducida y el residuo se

purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar 6 g del compuesto puro requerido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,14 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 1,30-1,7 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,12 (t, 3H).



- 5 Ejemplo 68: 10-Óxido de (10*R*)-14-metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-il)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-il)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

- 10 La mezcla racémica se preparó de manera análoga al Ejemplo 67 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 68A, 0,330 g, 0,388 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,97 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27-8,38 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,33-4,53 (m, 2H), 4,16 (tt, *J* = 5,2, 10,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,99-3,18 (m, 5H), 2,27 (dd, *J* = 4,5, 9,3 Hz, 2H), 1,99 (tt, *J* = 7,2, 13,8 Hz, 1H), 1,26 (ddd, *J* = 7,2, 17,4, 18,4 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* 645,75 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 20 Compuesto 68A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

- 25 Una suspensión de ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfínico (Compuesto 68B, 0,240 g, 0,389 mmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 3E, 97,9 g, 0,388 mmol) en 1,2-dicloroetano (8,53 ml) y DIPEA (0,812 ml, 4,66 mmol) se cargó con hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (1,21 g, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (10 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando 1:1 de DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 90:10) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino. EM (IEN): *m/z* 851,84/853,82 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,57 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 35 Compuesto 68B: Ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfínico

- Se preparó de manera análoga al Compuesto 67B reemplazando el Compuesto 67C por (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Compuesto 68C). EM (IEN): *m/z* 617,43/619,41 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,30 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 40 Compuesto 68C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo

- 45 Una solución de (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Compuesto 68D, 1,00 g, 2,21 mmol) y 3-amino-6-bromo-*N*-metilpiridin-2-carboxamida (Compuesto 6D, 0,516 g, 2,24 mmol) en TFE (11,71 ml) se cargó con TFA (0,341 ml, 4,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo claro. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando DCM/MeOH (100:0 → 95:5) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (865 mg, 61 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,97 (s a, 1H), 8,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (c, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (td, *J* = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 3,92-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (dd, *J* = 2,8, 14,9 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 9H). EM (IEN): *m/z* 645,55/647,54 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,47 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 68D: (4-[[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo

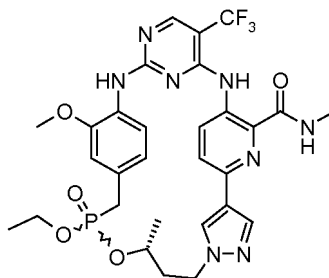
Este material se preparó de manera análoga al Compuesto 67D reemplazando el Compuesto 67E con (4-amino-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Compuesto 68E, 4 g, 14,7 mmol). El compuesto del título se aisló como 4 g de una mezcla que contenía un 20 % del otro regioisómero (4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 8,3 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,05-1,3 (m, 9H).

10 Compuesto 68E: (4-Amino-3-metoxibencil)propan-2-ilfosfinato de etilo

Una solución de (3-metoxi-4-nitrobencil)propan-2-ilfosfinato de etilo (Compuesto 68F, 6 g, 20,9 mmol) en etanol (20 ml) se trató con paladio sobre carbono (10 %, 1 g) y se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 24 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar 5 g de amina pura. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,77 (s, 1H), 6,59-6,63 (m, 2H), 4,10-4,20 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,8 (c, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,06-1,22 (m, 9H).

Compuesto 68F: (3-Metoxi-4-nitrobencil)propan-2-ilfosfinato de etilo

Una mezcla de 4-(bromometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (Compuesto 61F, 8 g, 32,5 mmol), solución de isopropil fosfonito de dietilo en THF (30 ml) (*Synthetic Communications*, 2003, 33, 1665-1674, 10,1 g, 60,2 mmol) y tolueno (100 ml) se calentaron a 90 °C durante 24 h. Los disolventes se retiraron por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar 5 g (51 %) del compuesto puro requerido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,8-4 (m, 5H), 3,09-3,18 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 9H).



25 Ejemplo 69: 10-Óxido de (8*R*,10*S*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (8*R*,10*R*)-10-etoxi-14-metoxi-*N*,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla racémica se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (2*R*)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-il (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 69A, 442 mg, 0,510 mmol) para proporcionar 45 mg del compuesto del título (13 %). Los diastereómeros se separaron por SFC en una fase quiral estacionaria como se describe en la Tabla 1. Ejemplo 69A: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,27-2,44 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 661,53 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,22 min (UPLC-TOF: polar de 2 min). Ejemplo 69B: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,26-8,33 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 2H), 3,84-3,98 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 3H), 3,08-3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): *m/z* = 661,51 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,19 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 69A: (2*R*)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-il (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

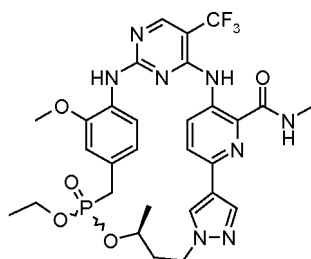
se añadió 1-metilimidazol (1,91 ml, 24 mmol) a una suspensión en agitación de hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 1 g, 2 mmol), (2*R*)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-ol (Compuesto 69B, 430 mg, 1,6 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)triperilolidino-fosfonio (5,04 g, 9,69 mmol) en 1,2-dicloroetano (49,5 ml). La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 24 h, después de lo cual, se concentró al vacío hasta un sólido y se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® [MeOH al 0-5 % en 1:1 de EtOAc/DCM] para proporcionar 442 mg del producto deseado en forma de una mezcla de diastereómeros (32 %). EM (IEN): *m/z* = 867,78/869,81 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,69 min (UPLC-TOF: polar de 2 min)

Compuesto 69B: (2R)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-ol

Una solución de (R)-1-(3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]butil)-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 69C, 5 g, 13,1 mmol) en THF (20 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (26 ml, 1 M en THF) y se agitó durante 24 h a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó tetrahydrofurano a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar una goma incolora (600 mg, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,60-3,3,71 (m, 1H), 1,7-1,98 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,12 (s, d, 3H).

Compuesto 69C: 1-[(3R)-3-[(terc-Butil(dimetil)silil)oxi]butil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Un suspensión en agitación de 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butilo (J. Org. Chem. 2009, 74, 2842-2845, 5g, 13,9 mmol) y carbonato de cesio (5 g, 15,2 mmol) en DMF (5 ml) se trató con 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,7 g, 13,9 mmol) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (25 ml). La capa oleosa se separó y la capa acuosa se extrajo con hexanos (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron para dar el producto deseado en forma de una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 5,2 g (cuantitativo). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (d, J = 8 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H) 0,01 (s, 6H).



Ejemplo 70: 10-Óxido de (8S,10S)-10-etoxi-14-metoxi-N,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (8S,10R)-10-etoxi-14-metoxi-N,8-dimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla racémica se preparó de un modo análogo al Ejemplo 44 usando (2S)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-il (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 70A, 453 mg, 0,523 mmol) para proporcionar 72,7 mg del compuesto del título (21 %). Los diastereómeros se separaron por SFC en una fase quiral estacionaria como se describe en la Tabla 1. Ejemplo 70A: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41-4,52 (m, J = 4,8 Hz, 1H), 4,25-4,36 (m, J = 19,7 Hz, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,69 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,23-2,41 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,73 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 661,55 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,22 min (UPLC-TOF: polar de 2 min). Ejemplo 70B: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,43-4,55 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 3,83-3,98 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,04-3,27 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,29 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN): m/z = 661,50 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,19 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 70A: (2S)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-il (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

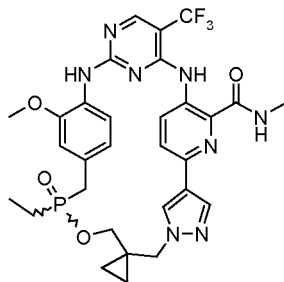
El Compuesto racémico 70A se preparó de manera análoga al Compuesto 69A usando hidrógeno 4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 38C, 1 g, 2 mmol) y (2S)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-ol (Compuesto 70B, 400 mg, 2 mmol) para proporcionar 454 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (30 %). EM (IEN): m/z = 867,82/869,81 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,69 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 70B: (2S)-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-ol

Una solución de (S)-1-(3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]butil)-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 70C, 7,7 g, 20,2 mmol) en THF (30 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (30 ml, solución 1 M en THF) y se agitó durante 24 h a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó tetrahydrofurano a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 1 % en diclorometano) para dar una goma incolora (1g, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,60-3,3,71 (m, 1H), 1,7-1,98 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,12 (s, d, 3H).

Compuesto 70C: 1-[(3S)-3-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]butil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

Una suspensión agitada de 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)butilo (Preparado usando el procedimiento encontrado en *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2842-2845, 7,5 g, 20,8 mmol) y carbonato de cesio (7,5 g, 22,8 mmol) en DMF (7,5 ml) se trató con 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)-1*H*-pirazol (4 g, 20,8 mmol) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (25 ml). La capa oleosa se separó y la capa acuosa se extrajo con hexanos (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado en forma de una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 7,7 g (cuantitativo). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,28 (s, 12H), 1,14 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H) 0,01 (s, 6H).

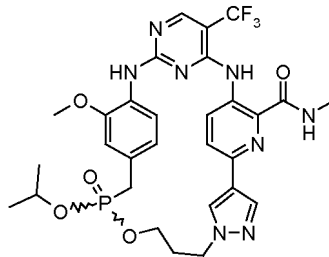


Ejemplo 71: 10'-Óxido de (10'*R*)-10'-etil-14'-metoxi-*N*-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaespiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriacontano]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'), 18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida y 10'-óxido de (10'*S*)-10'-etil-14'-metoxi-*N*-metil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaespiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriacontano]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'), 18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida

La mezcla racémica se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de etilo (Compuesto 71A, 129 mg, 0,150 mmol) para proporcionar 23,7 mg del compuesto del título (24 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,34-8,40 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,10 (td, *J* = 7,7, 18,5 Hz, 3H), 0,69-0,99 (m, 4H). EM (IEN): *m/z* = 657,65 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,23 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 71A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metilo.

El Compuesto racémico 71A se preparó de manera análoga al Compuesto 69A usando ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfínico (Compuesto 67B, 206 mg, 0,341 mmol) y (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metanol (Compuesto 63B, 400 mg, 2 mmol) para proporcionar 129 mg del compuesto del título (48 %). EM (IEN): *m/z* = 879,92/881,81 [M+H]⁺. UPLC: *t*_R = 1,61 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



Ejemplo 72: 10-Óxido de (10*R*)-14-metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla racémica se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de propan-2-ilo (Compuesto 72A). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,60

(td, $J = 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 (quint., $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,20 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). EM (IEN): m/z 661,73 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,30$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

- 5 Compuesto 72A: 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de propan-2-ilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 44A reemplazando el Compuesto 38C por hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de propan-2-ilo (Compuesto 72B). EM (IEN): m/z 867,90/869,91 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,60$ min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

10 Compuesto 72B: Hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de propan-2-ilo

15 Una solución de propan-2-il (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 72C, 550,0 mg, 0,83 mmol) en piridina (5,50 ml) se cargó con yoduro sódico (748 mg, 4,99 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido de color negro. El residuo sólido se disolvió en agua (15 ml), después se acidificó con HCl conc. (pH ~ 1-2) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color blanco (0,47 g, 90 %). El material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. EM (IEN): m/z 633,50/635,54 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 0,57$ min (analítica de 1 min).

20 Compuesto 72C: Propan-2-il (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por propan-2-il (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo (Compuesto 72D). EM (IEN): m/z 661,11/663,09 [M+H]⁺. UPLC: $t_R = 1,14$ min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

30 Compuesto 72D: Propan-2-il (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

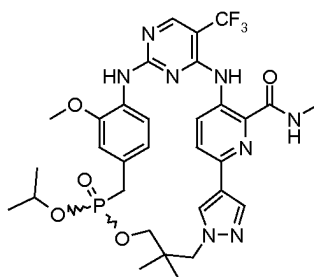
Una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina (7,5 g, 34,7 mmol) en dicloroetano y *t*-butanol (1:1, 10 ml) se trató con ZnCl₂ (solución 1 M en éter, 35 ml) y se agitó durante media hora a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota una solución de propan-2-il [(4-amino-3-metoxifenil) metil]fosfonato de etilo (Compuesto 72E, 5 g, 16,28 mmol) en dicloroetano y *t*-butanol (1:1, 10 ml), seguido de diisopropilamina (6 ml, 34,7 mmol) mientras se continuaba agitando durante 24 h. El precipitado blanco resultante se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con agua (2x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 6,3 g del isómero puro requerido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 21$ Hz, 2H), 1,24-1,33 (9H).

Compuesto 72E: Propan-2-il (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato de etilo

45 Una solución de propan-2-il [(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfonato de etilo (6 g, 20,9 mmol) en etanol (20 ml) se trató con paladio sobre carbono (10 %, 1 g) y se hidrogenó a 0,31 MPa (45 psi) durante 24 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar 5 g de amina pura. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,79 (s, 1H), 6,69-6,71 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,1 (s a, 2H) 3,01 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 1,18-1,28 (m, 9H).

50 Compuesto 72F: Propan-2-il (3-metoxi-4-nitrobencil)fosfonato de etilo

Una solución de (3-metoxi-4-nitrobencil)fosfonato de dietilo (Compuesto 1G, 5g, 15,5 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml, 690 mmol) se trató con una cantidad catalítica de DMF y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se co-evaporó con dicloroetano (50 ml) para dar (cloro [(3-metoxi-4-nitrofenil) metil]fosfinato de etilo) en bruto. Este material se recogió en DCM (20 ml) y se añadió a una solución de 2-propanol (4 ml, 52 mmol) y DIPEA (6 ml, 34,5 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 5 % en diclorometano) para dar 3 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,8 2 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,6-4,4,75 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 20$ Hz, 2H), 1,18-1,25 (m, 9H).

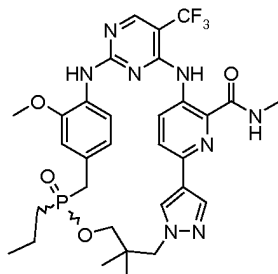


Ejemplo 73: 10-Óxido de (10R)-14-metoxi-N,7,7-trimetil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10S)-14-metoxi-N,7,7-trimetil-10-(propan-2-iloxi)-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla racémica se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilpropan-2-ilo (Compuesto 73A, 149 mg, 0,167 mmol) para proporcionar 22,4 mg del compuesto del título (20 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,34-8,40 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,10 (td, J = 7,7, 18,5 Hz, 3H), 0,69-0,99 (m, 4H). EM (IEN): m/z = 689,71 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,38 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 73A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilpropan-2-ilo

El Compuesto racémico 73A se preparó de manera análoga al Compuesto 69A usando hidrógeno (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato de propan-2-ilo (Compuesto 72B, 265 mg, 0,418 mmol) y 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 47B, 117 mg, 0,418 mmol) para proporcionar 149 mg del compuesto del título (40 %). EM (IEN): m/z = 895,81/897,83 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,77 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).



Ejemplo 74: 10-Óxido de (10R)-14-metoxi-N,7,7-trimetil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10S)-14-metoxi-N,7,7-trimetil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla de reacción se preparó de manera análoga al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 6A, 0,318 g, 0,362 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (td, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,58-1,79 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,97-1,03 (m, 3H). EM (IEN): m/z 673,76 [M+H]⁺. UPLC: t_R = 1,44 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 74A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propilo

Una suspensión de ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoyl)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfínico (Compuesto 74B, 0,500 g, 0,810 mmol) y 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 47B, 227 mg, 0,809 mmol) en 1,2-dicloroetano (24,4 ml) y 1-metilimidazol (0,967 ml, 12,1 mmol) se cargó con hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidino-fosfonio (2530 mg, 4,85 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10

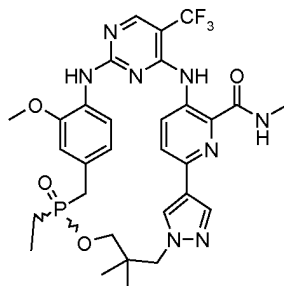
ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (10 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando 1:1 de DCM-EtOAc/MeOH (100:0→95:5) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir una espuma de color blanquecino (318,1 mg, 45 %). EM (IEN): *m/z* 879,93/881,94 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,67 min (UPLC-TOF: polar de 2 min).

Compuesto 74B: Ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfínico

Se preparó de manera análoga al Compuesto 67B reemplazando el Compuesto 67C por (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo (Compuesto 74C). EM (IEN): *m/z* 617,55/619,52 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,31 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 74C: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 1B reemplazando el Compuesto 1C por el compuesto 6D y el Compuesto 1E por (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de etilo (Compuesto 37C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,25 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (td, *J* = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 3,98-4,13 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 1,62-1,68 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,98-1,04 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* 645,62/647,56 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,47 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

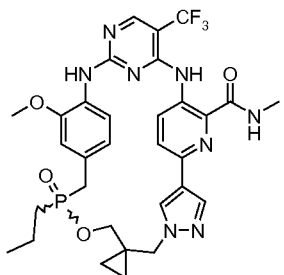


Ejemplo 75: 10-Óxido de (10*R*)-10-etil-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-10-etil-14-metoxi-*N*,7,7-trimetil-20-(trifluorometil)-9-oxa-4,5,16,18,22,25,28-heptaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.12,5.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

La mezcla racémica se preparó análogamente al Ejemplo 44 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo (Compuesto 75A, 0,4699 g, 0,5429 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (td, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,35-3,47 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 6H), 1,11 (s, 3H). EM (IEN): *m/z* 659,74 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,39 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

Compuesto 75A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfinato de 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]propilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 74A reemplazando el Compuesto 74B por ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)etilfosfínico (Compuesto 67B). EM (IEN): *m/z* 865,86/867,92 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,61 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).



Ejemplo 76: 10'-Óxido de (10'*R*)-14'-metoxi-*N*-metil-10'-propil-20'(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'

heptaaza-10'-fosfaespiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriacontano]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida y 10'-óxido de (10'S)-14'-metoxi-*N*-metil-10'-propil-20'-(trifluorometil)-9'-oxa-4',5',16',18',22',25',28'-heptaaza-10'-fosfaespiro[ciclopropano-1,7'-pentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriacontano]-1'(25'),2'(31'),3',12',14',17'(28'),18',20',23',26',29'-undecaeno-24'-carboxamida

5

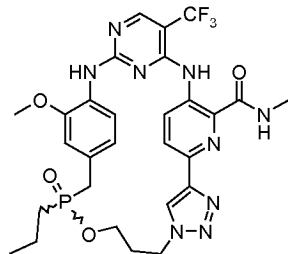
La mezcla racémica se preparó de manera análoga al Ejemplo 67 usando (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metilo (Compuesto 8A, 0,340 g, 0,388 mmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,99 (s, 1H), 9,03 (c, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,11-4,21 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,62 (m, 2H), 3,05-3,26 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,30-1,54 (m, 4H), 0,76-0,87 (m, 5H), 0,67 (s a, 2H). EM (IEN): *m/z* 671,64 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,28 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

10

15 Compuesto 76A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metilo

Se preparó de manera análoga al Compuesto 74A reemplazando el Compuesto 47B por (1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]ciclopropil)metanol (Compuesto 63B). EM (IEN): *m/z* 877,90/879,86 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,60 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

20



Ejemplo 77: 10-Óxido de (10*R*)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida y 10-óxido de (10*S*)-14-metoxi-*N*-metil-10-propil-20-(trifluorometil)-9-oxa-3,4,5,16,18,22,25,28-octaaza-10-fosfapentaciclo[21.2.2.2^{12,15}.1^{2,5}.1^{17,21}]hentriaconta-1(25),2(31),3,12,14,17(28),18,20,23,26,29-undecaeno-24-carboxamida

25

Una mezcla de (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de 3-[4-(tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilo (Compuesto 77A, 336 mg, 0,331 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11,6 mg, 0,0166 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 x). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó en un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando 1:1 de DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 90:10) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color blanco (41,0 mg, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (td, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 4,69-4,82 (m, 2H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,32-2,49 (m, 2H), 1,42-1,59 (m, 4H), 0,88-0,95 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* 646,51 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,10 min (UPLC-SQD: analítico de 2 min).

35

40 Compuesto 77A: (4-[[4-[[6-Bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfinato de 3-[4-(Tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilo

Una solución de ácido (4-[[4-[[6-bromo-2-(metilcarbamoil)piridin-3-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)propilfosfínico (Compuesto 74B, 0,370 g, 0,599 mmol), 3-[4-(tributilstannanil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propan-1-ol (Compuesto 64B, 0,299 g, 0,719 mmol) y DIPEA (0,313 ml, 1,80 mmol) en 1,2-dicloroetano (10,0 ml) se cargó con hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (0,936 g, 1,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó usando un sistema de FI Teledyne ISCO Combiflash® usando 1:1 de DCM-EtOAc/MeOH (100:0 → 90:10) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color blanquecino (352,1 mg, 57,8 %). EM (IEN): *m/z* 1016,90 [M+H]⁺. UPLC: *t_R* = 1,44 min (UPLC-SQD: analítico no polar de 2 min).

50

55 Puede usarse SFC (Cromatografía de fluidos supercríticos) usando una fase estacionaria quiral para separar los Ejemplos racémicos anteriores en los enantiómeros individuales. La siguiente tabla enumera cada Ejemplo que se separó junto con las condiciones de SFC quiral pertinentes utilizadas. Con la excepción de los Ejemplos 69 y 70, los

datos de RMN ¹H y CL-EM para los enantiómeros fueron idénticos a los datos obtenidos para la mezcla racémica:

Tabla 1. Condiciones de SFC quiral usadas para separar e identificar los Ejemplos seleccionados

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
4	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente/Isocrático(modificador): isocrático 50 % t_R (1) = 11,72 t_R (2) = 15,33	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,33 t_R (2) = 4,73	4,33	4A
		Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,33 t_R (2) = 4,73	4,73	4B
6	Columna quiral: CHIRALPACK IC, 21 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Isocrático: 60 % t_R (1) = 13,82 minutos t_R (2) = 23,17 minutos	Columna quiral: CHIRALPACK IC, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Isocrático: 30 % t_R (1) = 2,58 minutos t_R (2) = 5,80 minutos	2,58	6A
		Columna quiral: CHIRALPACK IC, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Isocrático: 30 % t_R (1) = 2,58 minutos t_R (2) = 5,80 minutos	5,80	6B
24	Columna quiral: CHIRALPACK AS, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 50 % t_R (1) = 9,42 t_R (2) = 12,95	Columna quiral: CHIRALPACK AS, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,20 t_R (2) = 5,17	4,20	24A
		Columna quiral: CHIRALPACK AS, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,20 t_R (2) = 5,17	5,17	24B
34	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente: %Partida %Final Duración (Seg) 35 55 600 55 60 300 60 60 540 60 35 60 35 35 120 t_R (1) = 16,76 min t_R (2) = 20,96 min	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,17 t_R (2) = 5,08	4,17	34A
		Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,17 t_R (2) = 5,08	5,08	34B
35	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (seg) 40 60 120 60 60 1500 60 40 60 40 40 120 t_R (1) = 12,03 t_R (2) = 15,93	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador) t_R (1) = 3,95 t_R (2) = 4,58	3,95	35A
		Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador) t_R (1) = 3,95 t_R (2) = 4,58	4,58	35B

ES 2 645 508 T3

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
37	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático t_R (1) = 11,83 t_R (2) = 28,62	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 5,01 t_R (2) = 6,35	5,01	37A
			6,35	37B
44	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 16,77 t_R (2) = 32,57	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 5,45 t_R (2) = 7,28	5,45	44A
			7,28	44B
45	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 15,75 t_R (2) = 27,32	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 5,05 t_R (2) = 6,75	5,05	45A
			6,75	45B
47	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (Seg) 40 60 120 60 60 1500 60 40 60 40 40 120 t_R (1) = 13,77 t_R (2) = 17,60	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,77 t_R (2) = 5,85	4,77	47A
			5,85	47B
48	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (Seg) 40 60 120 60 60 1800 60 40 60 40 40 120 t_R (1) = 9,32 t_R (2) = 23,93	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,25 t_R (2) = 5,73	4,25	48A
			5,73	48B
49	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador):	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH	4,32	49A
			4,97	49B

ES 2 645 508 T3

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
	%Partida %Final Duración (Seg) 40 60 120 60 60 900 60 40 60 40 40 120 t_R (1) = 9,03 t_R (2) = 11,87	Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,32 t_R (2) = 4,97		
50	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (Seg) 40 60 120 60 60 1500 60 40 60 40 40 120 t_R (1) = 10,50 t_R (2) = 17,35	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,70 t_R (2) = 5,65	4,70	50A
			5,65	50B
54	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 40 % t_R (1) = 28,22 t_R (2) = 37,48	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,41 t_R (2) = 4,83	4,41	54A
			4,83	54B
55	Columna quiral: CHIRALPACK IC, 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 28,83 t_R (2) = 37,17	Columna quiral: CHIRALPACK IC, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 6,00 t_R (2) = 6,53	6,00	55A
			6,53	55B
56	Columna quiral: CHIRALPACK AS 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 40 % t_R (1) = 10,27 t_R (2) = 17,18	Columna quiral: CHIRALPACK AS, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 3,50 t_R (2) = 4,22	3,50	56A
			4,22	56B
57	Columna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 45 % t_R (1) = 23,32 t_R (2) = 28,63	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,98 t_R (2) = 5,50	4,98	57A
			5,50	57B

ES 2 645 508 T3

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
58	Columna quiral: CHIRALPACK IA 20 x 250 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 17,75 t_R (2) = 25,62	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 5,47 t_R (2) = 6,32	5,47	58A
			6,32	58B
59	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 μ ; Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 45 % t_R (1) = 17,15 t_R (2) = 24,20	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,52 t_R (2) = 5,50	4,38	59A
			5,28	59B
60	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 μ ; Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 16,12 t_R (2) = 28,32	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: IPamina al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 20 al 40 % en 5 min t_R (1) = 3,31 t_R (2) = 3,94	3,31	60A
			3,94	60B
61	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 12,72 t_R (2) = 23,89	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 5,05 t_R (2) = 6,18	5,05	61A
			6,18	61B
62	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 11,37 t_R (2) = 28,84	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,97 t_R (2) = 6,30	4,97	62A
			6,30	62B
63	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 11,38 t_R (2) = 31,67	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min	5,44	63A
			6,73	63B

ES 2 645 508 T3

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
		t_R (1) = 5,44 t_R (2) = 6,73		
64	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 μ ; Modificador: IPAmína al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 50 % t_R (1) = 9,33 t_R (2) = 13,13	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,08 t_R (2) = 4,50	4,08	64A
			4,50	64B
66	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: IPA al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (Seg) 20 40 600 40 40 1200 40 20 60 20 20 120 t_R (1) = 22,6 t_R (2) = 29,71	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: IPA al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,15 t_R (2) = 4,55	4,15	66A
			4,55	66B
67	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: IPA al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente/Isocrático (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 13,73 t_R (2) = 20,35	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: IPA al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 5,37 t_R (2) = 6,21	5,37	67A
			6,21	67B
68	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: IPA al 0,2 % en MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente/Isocrático (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 13,15 t_R (2) = 19,60	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: IPA al 0,2 % en MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 5,27 t_R (2) = 6,17	5,27	68A
			6,17	68B
69	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (Seg) 30 40 120 40 40 2100 40 30 60 30 30 120 t_R (1) = 23,05 t_R (2) = 29,25	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,45 t_R (2) = 4,65	4,45	69A
			4,65	69B

ES 2 645 508 T3

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
70	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 u Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración (Seg) 30 40 1200 40 40 1500 40 30 60 30 30 120 t_R (1) = 22,37 t_R (2) = 26,39	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 u Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,25 t_R (2) = 4,50	4,25	70A
			4,50	70B
71	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250 mm, 5 u Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador):): isocrático 60 % t_R (1) = 16,03 t_R (2) = 51,44	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5u Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 5,48 t_R (2) = 7,00	5,48	71A
			7,00	71B
72	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 15,42 t_R (2) = 21,10	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,52 t_R (2) = 5,50	4,52	72A
			5,50	72B
73	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 20 x 250mm, 5 u Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador):): %Partida %Final Duración (Seg) 30 40 1200 40 40 420 40 50 60 50 50 1200 50 30 60 30 30 120 t_R (1) = 34,82 t_R (2) = 46,07	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 u Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): 10-60 % en 5 min t_R (1) = 4,43 t_R (2) = 4,85	4,43	73A
			4,85	73B
74	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 50 Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): %Partida %Final Duración total (Seg) 40 60 600 60 60 1042 60 40 60 40 40 120	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,66 t_R (2) = 5,86	4,66	74A
			5,86	74B

N.º de Ejemplo Racémico	Condiciones (Semi) Preparativas	Condiciones analíticas	Enantiómero t_R (min)	N.º de Ejemplo quiral
	t_R (1) = 11,67 t_R (2) = 21,93			
75	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 11,97 t_R (2) = 22,75	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,85 t_R (2) = 5,74	4,85	75A
			5,74	75B
76	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 60 % t_R (1) = 14,57 t_R (2) = 61,32	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 5,67 t_R (2) = 7,45	5,67	76A
			7,45	76B
77	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 21 x 250mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 30 ml/min Gradiente (modificador): isocrático 50 % t_R (1) = 12,75 t_R (2) = 21,82	Columna quiral: CHIRALPACK IA, 4,6 x 100 mm, 5 μ ; Modificador: 50/50 de ACN/MeOH Caudal: 4 ml/min Gradiente (modificador): del 10 al 60 % en 5 min t_R (1) = 4,42 t_R (2) = 5,07	4,42	77A
			5,07	77B

PROPIEDADES BIOLÓGICAS

- 5 En algunos aspectos de la invención, los compuestos de la invención son inhibidores de cinasas, incluyendo FAK.
5 En algunos aspectos de la invención, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de FAK.

10 La invención incluye compuestos que presentan inhibición de FAK en un ensayo bioquímico (tal como se describe en el presente documento) con una CI_{50} de aproximadamente 1 μ M o menos, o aproximadamente 100 nM o menos, o aproximadamente 10 nM o menos.

10 La invención incluye compuestos que presentan inhibición de FAK en un ensayo celular (tal como se describe en el presente documento) con una CI_{50} de aproximadamente 1 μ M o menos, o aproximadamente 100 nM o menos, o aproximadamente 10 nM o menos.

- 15 En algunos aspectos de la invención, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de FAK. En algunas realizaciones, un compuesto es un inhibidor selectivo de FAK sobre otras dianas de cinasa. En algunas realizaciones, un compuesto es al menos aproximadamente 50 veces selectivo para FAK sobre Aurora B en un ensayo celular. En algunas realizaciones, un compuesto es al menos aproximadamente 1000 veces selectivo para FAK sobre Src y/o KDR en un ensayo celular.

20 Los compuestos de la invención se evaluaron en los siguientes ensayos bioquímicos y mecánicos, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.

25 Protocolo de ensayo bioquímico Omnia

El ensayo Omnia (Invitrogen) se ha optimizado para la enzima FAK de longitud completa marcada con GST (PTK2, Invitrogen PV4085). En este sistema de ensayo, Funciones del Péptido 3 de Omnia Y (Invitrogen KNZ3031) como un sustrato para FAK. La fosforilación por FAK de este péptido que contiene SOX da como resultado un aumento en la fluorescencia a 485 nm tras la excitación a 360 nm. Los ensayos se llevaron a cabo en placas OptiPlates de 384

pocillos (Perkin Elmer 6007290) en un volumen total de 20 μ l que contiene FAK (25 nM), Péptido 3 de Omnia Y (10 μ M), ATP (50 μ M), y compuesto de ensayo (variable) en tampón de ensayo HEPES 50 mM, a pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 0,15 mM, glicerol al 1 %, DTT 1 mM, EGTA 1 mM, BSA al 0,01 %) con DMSO al 1 %.

5 Las CI₅₀ para los compuestos de ensayo se determinaron típicamente usando una dilución seriada tres veces de 11 puntos con una concentración final de ensayo que varía de 0,17 nM a 10 μ M. Todas las concentraciones del compuesto se ensayaron por duplicado. Las diluciones iniciales del compuesto se prepararon en concentración 100x en DMSO al 100 % a partir de una solución madre de 10 mM. Los compuestos se diluyeron adicionalmente a 1:25 en tampón de ensayo, dando como resultado una solución concentrada a 4X.

10 En la puesta en marcha del ensayo, se añadieron 5 μ l de la solución anterior del compuesto concentrada a 4X (o DMSO al 4 % para los controles positivos) a la placa de ensayo seguido de 5 μ l de una solución que contiene péptido (40 μ M) y ATP (200 μ M) en tampón de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de 10 μ l de FAK (50 nM) en tampón de ensayo, o solo tampón de ensayo para los controles negativos. El aumento de la fluorescencia debido a la fosforilación del péptido se controló de manera continua como una función del tiempo usando un lector de placa Spectramax M5 (Molecular Devices) equipado con el software SoftMax Pro 5.2.

15 Los valores de CI₅₀ se determinaron a partir de las pendientes de las curvas de progresión lineal mediante ajuste no lineal de la curva usando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.). Las CI₅₀ se determinaron por duplicado (n = 2).

20 Ensayos basados en células para la inhibición de la autofosforilación de FAK: MiaPaCa2 y U87MG

25 La capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación de FAK se determinó en un ensayo ELISA de captura basado en células que usa células U87MG de glioblastoma (ATCC, n.º de Cat. HTB-14) y el kit FAK [pY397] ELISA de Invitrogen (KHO0441). El ensayo determina la capacidad de los compuestos para bloquear la autofosforilación endógena de FAK estimulada por fibronectina. Las células colocadas en placas de 96 pocillos recubiertos con fibronectina se incubaron con compuestos a diversas concentraciones en el medio de crecimiento completo durante 2 horas. Después se prepararon los lisados celulares y la proteína FAK se capturó en una placa de ELISA de 96 pocillos recubierta con anticuerpos de FAK. El contenido en fosfotirosina de la proteína FAK se controló después cuantificando el grado de unión de un anticuerpo que reconoce solo FAK fosforilada en Y397 en la proteína capturada. El anticuerpo usado tiene una enzima indicadora (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, HRP) unida covalentemente, de manera que la unión a FAK fosforilado se puede determinar de forma cuantitativa mediante la incubación con un sustrato de HRP apropiado.

35 Reactivos de preparación:

40 Tampón de lisis celular (Biosource #FNNOOH): Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; NaCl 100 mM; EDTA 1 mM; EGTA 1 mM; NaF 1 mM; Na₄P₂O₇ 20 mM; Na₃VO₄ 2 mM; Triton X-100 al 1 %; glicerol al 10 %; SDS al 0,1 %; desoxicolato al 0,5 %; PMSF 1 mM (el del proveedor tiene etanol 0,1 M, Sigma n.º 93482); cóctel inhibidor de proteasa (Sigma, P-2714).

45 Reactivos proporcionados en el Kit de inmunoensayo Biosource FAK [pY397] (n.º de Cat. KHO0441): Tampón de dilución patrón; pocillos recubiertos con anticuerpo de FAK, 96 pocillos por placa; Anticuerpo de detección anti-FAK [pY397] de conejo; Concentrado de IgG anti-conejo de cabra con peroxidasa de rábano picante (HRP) (100x); Diluyente de HRP; Concentrado de tampón de lavado (25x); Cromógeno estabilizado (TMB); Solución de parada; Recubrimientos de placa, tiras adhesivas.

Protocolo de ensayo:

50 Los cultivos de células U87MG que crecen en MEM (Earles) que contienen aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio (1 mM), L-glutamato (1 %) y suero bovino fetal al 10 % se separaron mediante tripsina-EDTA y se suspendieron en medio de cultivo celular. Las células se colocaron después en placas de fondo plano de 96 pocillo recubiertos con fibronectina (600 ng/pocillo) a 1,7 x 10⁴ células por pocillo en 60 μ l de medio de cultivo celular y se incubaron toda la noche a 37 °C en un incubador de CO₂.

55 Se prepararon diluciones del compuesto a partir de solución madre de DMSO 10 mM en medio de cultivo celular, siendo la concentración final de DMSO en el ensayo del 0,6 %. A los pocillos de incubación del compuesto, se añadieron 60 μ l de compuesto de ensayo a concentración 2x (los compuestos se ensayaron a concentraciones entre 4 μ M y 1,3 nM); a los pocillos de control positivo, se añadieron 60 μ l de medio de ensayo celular que contiene DMSO al 1,3 %. Las células se incubaron después con compuestos a 37 °C durante 2 horas. El medio se retiró mediante aspiración y las células se lisaron mediante la adición de 20 μ l de tampón de lisis celular enfriado en hielo por pocillo. Las placas se mantuvieron en hielo durante 20 minutos y se añadieron 50 μ l de diluyente patrón a cada pocillo. Se transfirieron 50 μ l de lisado celular de cada pocillo a los respectivos pocillos en una placa de ensayo y se añadieron 50 μ l de anticuerpo de detección a todos los pocillos salvo H1-H6, que fueron pocillos de control sin anticuerpos. Las
65 placas del ensayo de captura se incubaron toda la noche en ambiente frío.

Tras la incubación de lisados celulares y anticuerpos de detección en la placa de ELISA, los pocillos se lavaron 4 veces con 120 µl de tampón de lavado (1x), después se añadieron 100 µl de anticuerpo diluido y conjugado con HRP (dilución a 1:100 en diluyente) a cada pocillo, y se incubó la placa a TA durante 30 minutos. Las placas se lavaron después 4 veces con 120 µl de tampón de lavado (1x) y se añadieron 100 µl de cromógeno a cada pocillo y se incubaron en la oscuridad a TA durante 5-10 minutos. Se añadieron 100 µl de solución de parada a cada pocillo y se midió la absorbancia a 450 nm, 0,1 s.

La comparación de las señales del ensayo obtenidas en presencia del compuesto con las de los controles positivos y negativos (células sin añadir compuesto ni anticuerpo de detección), permite determinar el grado de inhibición de fosfo-FAK [Y397] sobre un intervalo de concentraciones del compuesto. Estos valores de inhibición se ajustaron a una curva sigmoide de inhibición de respuesta a la dosis para determinar los valores de CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto que inhibe la fosforilación de FAK al 50 %). El ensayo tal como se describe anteriormente se modificó para determinar el efecto de la inclusión del 50 % (v/v) de plasma de ratón o de ser humano. En este ensayo, la placa del compuesto se preparó como una concentración 2x en 100 µl de plasma de ratón o humano al 100 %, y se añadieron 60 µl de esta a 60 µl de medio de cultivo y se incubó a 37 °C en un incubador durante 2 horas. El resto del ensayo se llevó a cabo tal como se describe anteriormente.

En la Tabla 2, A indica una CI_{50} media de menos de 0,4 µM; B una CI_{50} media de 0,4 a 4 µM; y C indica una CI_{50} media de más de 4 µM. HP indica un ensayo en presencia de plasma humano; MP indica plasma de ratón; NP indica que no hay plasma presente.

Tabla 2. Datos biológicos

Ej. n.º	Actividad de FAK			
	Bioquímico OMNIA; [ATP] = 50 µM	Mecánico (U87MG)		
		NP	MP	HP
1	A	A	A	A
2	A		A	A
3	A	C		C
4	A	A	A	A
4A	A	A	B	B
4B	A	A	A	A
6	A	A	A	A
6A	A	A	A	A
6B	A	A	A	A
5	A	A	A	A
7	A	A	A	A
8	A	A	A	A
9	A	A	B	A
10	A	B	C	C
11	A	A	B	B
12	A	A	B	B
13	A	A	A	A
14	A	A	A	A
15	A	A	A	A
16	A	A	A	A
17	A	A	A	A
18	A	A	A	A
19	A	A	A	A
20	A	A	A	A
21	A	A	A	A
22	A	B	A	A
23	A	A	A	A
24	A	B	A	A

ES 2 645 508 T3

Ej. n.º	Actividad de FAK			
	Bioquímico	Mecánico (U87MG)		
	OMNIA; [ATP] = 50 µM	NP	MP	HP
24A	A	A	B	C
24B	A	A	B	B
25	A	A	A	A
26	A	A	B	A
27	A	A	B	
28	A	B	C	
29	A	B	C	
30	A	A	B	
31	A	A	A	
32	A	A	A	A
33	A	A	A	A
34	A	A	A	A
34A	A	A	B	B
34B	A	A	A	A
35	A	A	A	A
35A	A	A	A	B
35B	A	A	A	A
36	A	A	B	A
37	A	A	B	A
37A	A	A	B	B
37B	A	A	A	A
38	A	A	B	A
39	A	B	C	
40	A	A	B	
41	A	A	A	A
42	A	A	B	A
43	A	A	B	B
44	A	A	A	A
44A	A	A	A	A
44B	A	A	A	A
45	A	A	A	A
45A	A	A	B	B
45B	A	A	A	A
46	A	A	B	A
47	A	A	A	A
47A	A	A	A	A
47B	A	A	A	A
48	A	A	B	A
48A	A	A	B	C
48B	A	A	A	A
49	A	A	B	A
49A	A	A	B	C
49B	A	A	B	A

ES 2 645 508 T3

Ej. n.º	Actividad de FAK			
	Bioquímico	Mecánico (U87MG)		
	OMNIA; [ATP] = 50 µM	NP	MP	HP
50	A	A	A	A
50A	A	A	A	B
50B	A	A	A	A
51	A	A	B	A
52	A	A		
53	B	C		
54	A	A	B	B
54A	A	B	C	C
54B	A	A	A	B
55	A	A	B	A
55A	A	A	B	B
55B	A	B	C	C
56	A	A	B	C
56A	A	A	B	C
56B	A	B	C	C
57	A	A	B	B
57A	A	A	B	C
57B	A	A	A	A
58	A	A	A	A
58A	A	A	B	B
58B	A	A	A	A
59A	A	A	B	B
59B	A	B	B	B
60A	A	A	A	A
60B	A	A	A	A
61	A	A	A	A
61A	A	A	A	A
61B	A	A	A	A
62	A	A	A	A
62A		A	B	A
62B		A	A	A
63		A	A	A
64	A	A	A	A
64A	A	A	A	A
64B	A	A	A	A
65	A	C	C	C
66	A	A	A	A
66A	A	A	B	B
66B	A	A	A	A
67	A	A	A	A
67A	A	A	B	B
67B	A	A	A	A
68	A	A	A	A

	Actividad de FAK			
	Bioquímico	Mecánico (U87MG)		
Ej. n.º	OMNIA; [ATP] = 50 µM	NP	MP	HP
68A	A	A	B	B
68B	A	A	A	A
69		A	A	A
70		A	B	A
71		A	A	A
72		A	A	A
72A		A	A	B
72B		A	A	A

COMPOSICIONES

5 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención, que se formula para un modo deseado de administración con o sin uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y útiles. Los compuestos también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno u otros compuestos terapéuticamente activos más.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como un principio activo, un(unos) vehículo farmacéuticamente aceptable opcional y, de manera opcional, otros principios activos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador en particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las se está administrando el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

20 Los compuestos de la invención se pueden combinar como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua, o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar por medio de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. Después se le puede dar forma de manera conveniente al producto en la presentación deseada.

35 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

40 Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de la presente invención mediante compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios o adyuvantes. Los comprimidos que se han comprimido se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos que se han moldeado se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 g del principio activo y cada oblea o cápsula contiene preferentemente desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 g del principio activo.

50 Una formulación pensada para la administración oral a humanos puede contener desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 g de principio activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de

vehículo que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2 g del principio activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

5 Los compuestos de la invención se pueden proporcionar para una formulación de alta pureza, por ejemplo al menos el 90 %, el 95 %, o 98 % de pureza por peso.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluye soluciones acuosas estériles o dispersiones. Por otro lado, las composiciones pueden estar en la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una facilidad de inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, se deberían
20 conservar preferentemente frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, una crema, una pomada, una loción, polvo dusting, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante métodos de procesamiento convencionales. Como un
30 ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrofílico y agua, junto con aproximadamente del 5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga una consistencia deseada.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en donde el vehículo es un sólido. Es preferible que las mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados frecuentemente en la técnica. Los supositorios se pueden formar de manera conveniente mezclando en primer lugar la composición con el(los) vehículo(s) suavizados o fundidos seguido del enfriamiento y la conformación en moldes.

40 Además de los ingredientes de vehículos mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo tal como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Por otro lado, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado.

45 Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de concentrado en polvo o líquido.

USOS Y MÉTODOS

50 Los compuestos de la invención inhiben enzimas de tirosina cinasa en animales, incluyendo seres humanos, y pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y afecciones tales como trastornos hiperproliferativos, tales como cánceres. En particular, los compuestos de la invención, y las composiciones de los mismos, son inhibidores de FAK, y son útiles en el tratamiento de afecciones moduladas o dirigidas, al menos en parte, por FAK, o para las que la inhibición de FAK es beneficiosa.

55 En algunos aspectos, la invención incluye un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un mamífero que lo necesite, de una cantidad de un compuesto o sal de la invención.

60 Un método de tratamiento de un cáncer para el que la inhibición de FAK es beneficiosa comprende la administración a un mamífero que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención con o sin uno o más agentes activos adicionales.

65 En algunos aspectos, la invención incluye un método de tratamiento de un cáncer mediado o dirigido al menos en parte por FAK, que comprende la administración a un mamífero que lo necesite, de una cantidad de un compuesto o sal de la invención.

En algunos aspectos, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para tratar un cáncer, tal como los anteriores, que está mediado o dirigido, al menos en parte, por FAK, o para el que la inhibición de FAK es beneficiosa, que comprende la administración a un mamífero que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención.

5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, que incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, neoplasia hematopoyética, y ascitis maligna. Más específicamente, los cánceres incluyen, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, 10 cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (incluyendo la metástasis ósea), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma, un linfoma anaplásico de células grandes, un tumor miofibroblástico inflamatorio, y un glioblastoma.

15 En algunos aspectos, los métodos anteriores se usan para tratar uno o más cánceres de vejiga, colorrectal, de pulmón no microcítico, de mama o de páncreas. En algunos aspectos, los métodos anteriores se usan para tratar uno o más cánceres de ovario, gástrico, de cabeza y cuello, de próstata, hepatocelular, renal, glioma o sarcoma.

20 En algunos aspectos, la invención incluye un método, incluyendo los métodos anteriores, en donde se usa el compuesto para inhibir la transición de células epiteliales al mesénquima (EMT, del inglés *epithelial to mesenchymal transition*).

En algunas realizaciones, el método incluye el tratamiento con un compuesto de la invención como parte de un régimen que incluye la administración de uno o más agentes activos adicionales.

25 La invención incluye la práctica de los métodos de la invención en pacientes humanos y, como alternativa, en animales no humanos.

La invención incluye la selección de un compuesto de la invención y un método y régimen de tratamiento de acuerdo con la invención basado en sus propiedades fisicoquímicas y biológicas.

30 La fuerza de dosificación y el régimen dependerán de varias variables apreciadas por el experto en la materia. En general, los niveles de dosificación del orden desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, puede ser útil o beneficioso en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o de aproximadamente 0,5 35 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, los cánceres se pueden tratar mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg de compuesto por kg de peso corporal por día, o, como alternativa, desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 3,5 g por día por paciente.

40 Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se someta a terapia.

45 Como se ha indicado anteriormente, en algunos aspectos, el método comprende además la administración de al menos un principio activo adicional. En algunos aspectos, la invención incluye un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un mamífero que lo necesite, de una cantidad de un compuesto o sal de la invención, en donde se usa al menos un principio activo anticáncer adicional como parte del método. En algunos aspectos, la invención incluye un método de tratamiento de un cáncer mediado al menos en parte por FAK, que comprende la administración a un mamífero que lo necesite, de un régimen terapéuticamente eficaz que comprende 50 un compuesto o sal de Fórmula I y al menos un principio activo adicional.

DEFICIONES GENERALES Y ABREVIATURAS

55 Excepto donde se indique lo contrario, se aplican las siguientes convenciones generales y definiciones. A menos que se indique otra cosa en el presente documento, al lenguaje y los términos deben dárseles sus interpretaciones razonables más amplias según se entiende por un técnico experto. Cualquiera de los ejemplos dados es no limitante.

60 Cualquiera de los encabezados de sección y subencabezados en el presentes documento están para la conveniencia del lector y/o cumplimiento formal y son no limitantes.

Una enumeración de un compuesto en el presente documento está abierta y abarca cualquier material o composición que contiene el compuesto enumerado (por ejemplo, una composición que contiene una mezcla racémica, tautómeros, epímeros, estereoisómeros, mezclas impuras, etc.). En dicha sal, solvato, o hidrato, polimorfo, 65 u otro complejo de un compuesto incluye el compuesto en sí mismo, una enumeración de un compuesto abarca materiales que contienen tales formas. Los compuestos marcados con isótopos también se abarcan excepto cuando

se excluyan específicamente. Por ejemplo, hidrógeno no se limita a hidrógeno que contiene cero neutrones.

Los compuestos de la invención y el término "compuesto" en las reivindicaciones incluyen cualquiera de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y cualquiera de las formas amorfa o cristalina, o tautómeros, tanto si se enumera específicamente como si no en el contexto.

La expresión "agente activo" de la invención significa un compuesto de la invención en cualquier forma de sal, polimorfo, cristal, solvato o hidrato.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" es conocida en la técnica e incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos y prepararse o resultar de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables.

El término "sustituido" y las sustituciones contenidas en las fórmulas en el presente documento se refieren al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con un radical especificado, o, si no se especifica, al reemplazo por cualquier radical químicamente factible. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre los grupos especificados, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición (seleccionados independientemente) a menos que se indique otra cosa. En algunos casos, dos posiciones en una estructura dada pueden estar sustituidas con un sustituyente compartido. Se entiende que no se desean o se pretenden configuraciones químicamente imposibles o altamente inestables, como apreciaría el técnico experto. También debe entenderse que en el propio contexto, un resto puede ser un dirradical o de otro modo estar sustituido múltiplemente. Por ejemplo, el término "arilo" puede incluir arileno, y "heteroarilo" puede incluir grupos heteroarileno, etc, cuando se indica como tal.

En las descripciones y reivindicaciones donde la materia objeto (por ejemplo, sustitución en una posición molecular dada) se enumera que como está seleccionada entre un grupo de posibilidades, la enumeración está destinada específicamente a incluir cualquier subconjunto del grupo enumerado. En el caso de múltiples sustituyentes o posiciones variables, también se contempla cualquier combinación de subconjuntos de variables o grupos. A menos que se indique lo contrario, un sustituyente, dirradical u otro grupo al que se hace referencia en el presente documento puede estar enlazado a través de cualquier posición sustituible a una molécula objeto referenciada. Por ejemplo, el término "indolilo" incluye 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, etc.

Además, un listado de variables no necesariamente es mutuamente exclusivo y este es no limitante. Por ejemplo, "carbocíclico" incluye fenilo. Una enumeración de "carbocíclico o fenilo" no implica que el significado de "carbocíclico" está limitado o excluya fenilo.

La convención para describir el contenido de carbono de determinados restos es "(C_{a-b})" o "C_a-C_b" lo que significa que el resto pueden contener cualquier número desde "a" hasta "b" átomos de carbono. Alquilo C₀ se refiere a un enlace químico covalente sencillo cuando este es un resto conector, y un hidrógeno cuando este es un resto terminal. De forma análoga, "x-y" pueden indicar un resto que contiene de x a y átomos, *por ejemplo*, heterocicloalquilo₅₋₆ significa un heterocicloalquilo que tiene cinco o seis miembros de anillo. "C_{x-y}" puede usarse para definir el número de carbonos en un grupo. Por ejemplo, "alquilo C₀₋₁₂" significa alquilo que tiene 0-12 carbonos, en el que alquilo C₀ significa un enlace químico covalente sencillo cuando es un grupo enlazador y significa hidrógeno cuando es un grupo terminal.

El término "ausente", cuando se usa en el presente documento para describir una variable estructural (por ejemplo, "-R- está ausente") significa que el dirradical R no tiene átomos, y únicamente representa un enlace entre otros átomos contiguos, a menos que se indique otra cosa.

A menos que se indique otra cosa (tal como mediante una conexión "-"), las conexiones de los restos de nombres de compuestos son el resto enumerado más a la derecha. Es decir, el nombre del sustituyente empieza con un resto terminal, continúa con cualquiera de los restos de puente, y termina con el resto de conexión. Por ejemplo, "heteroarilitio-alquilo C₁₋₄" es un grupo heteroarilo conectado a través de un tio azufre a un alquilo C₁₋₄, alquilo que se conecta a las especies químicas que portan el sustituyente.

El término "alifático" significa cualquier resto de hidrocarburo, y puede contener partes lineales, ramificadas y cíclicas, y puede ser saturado o insaturado.

El término "alquilo" significa cualquier grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, y similares.

El término "alquenilo" significa cualquier grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo, y similares.

El término "alquinilo" significa cualquier grupo hidrocarburo acetilénicamente insaturado de cadena lineal o

ramificado. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2-, o 3-butinilo, y similares.

5 El término "alcoxi" significa —O—alquilo, —O—alquenilo, u —O—alquinilo. "Haloalcoxi" significa un grupo -O- (haloalquilo). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, tribromometoxi, y similares.

"Haloalquilo" significa un alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes.

10 "Hidroalquilo" significa un alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con uno, dos, o tres grupos hidroxilo; *por ejemplo*, hidroximetilo, 1 o 2-hidroxietilo, 1,2-, 1,3-, o 2,3-dihidroxipropilo, y similares.

El término "alcanoílo" significa —C(O)—alquilo, —C(O)—alquenilo, o —C(O)—alquinilo.

15 "Alquiltio" significa un grupo -S-(alquilo) o un -S-(cicloalquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, y similares.

20 El término "cíclico" significa cualquier sistema de anillos con o sin heteroátomos (N, O, o S(O)₀₋₂), y que puede ser saturado o insaturado. Los sistemas de anillos pueden estar puenteados y pueden incluir anillos condensados. El tamaño de los sistemas de anillos puede describirse usando terminología tal como "cíclico_{x-y}", que significa un sistema de anillos cíclico que puede tener de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, el término "carbocíclico₉₋₁₀" significa un sistema de anillos condensado bicíclico 5,6 o 6,6 que puede ser sat., insat. o aromático. Esto también significa un fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros sat. o insat. Los ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, y similares.

25 El término "carbocíclico" significa un resto de anillo cíclico que contiene únicamente átomos de carbono en el anillo o anillos sin tener en cuenta la aromaticidad, incluyendo sistemas monocíclicos, condensados y puenteados. Por ejemplo, un carbocíclico de 3-10 miembros significa cualquiera de los sistemas de anillo químicamente factibles que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo.

30 El término "cicloalquilo" significa un resto de anillo alifático no aromático 3-12 carbocíclico, monocíclico, bicíclico o policíclico. El cicloalquilo puede ser bicicloalquilo, policicloalquilo, puenteadado, o espiroalquilo. Uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, 35 ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares.

La expresión "carbocíclico insaturado" significa cualquier cicloalquilo que contiene al menos un doble o triple enlace. El término "cicloalquenilo" significa un cicloalquilo que tiene al menos un doble enlace en el resto de anillo.

40 Los términos "bicicloalquilo" y "policicloalquilo" significan una estructura que consiste en dos o más restos de cicloalquilo que tienen dos o más átomos en común. Si los restos de cicloalquilo tienen exactamente dos átomos en común se dice que están "condensados". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.0]hexilo, perhidronaftilo, y similares. Si los restos de cicloalquilo tienen más de dos átomos en común se dice que están "puenteados". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2.2.2]octilo, y 45 similares.

El término "espirocíclico" significa una estructura que consiste en dos restos de cicloalquilo (que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos) que tienen exactamente un átomo en común.

50 El término "espiroalquilo" significa una estructura que consiste en dos restos de cicloalquilo que tienen exactamente un átomo en común. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, espiro[4.5]decilo, espiro[2.3]hexilo, y similares.

El término "aromático" significa unos restos de anillo planares que contienen $4n+2$ electrones pi, en el que n es un número entero.

55 El término "arilo" significa unos restos aromáticos que contienen únicamente átomos de carbono en su sistema de anillos. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo, y antraceno. Los términos "aril-alquilo" o "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a cualquier alquilo que forma una porción de puente con un arilo terminal.

60 "Aralquilo" significa alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente; por ejemplo, -CH₂fenilo, -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, CH₃CH(CH₃)CH₂fenilo, y similares, y derivados de los mismos.

65 El término "heterocíclico" significa un resto de anillo cíclico que contiene al menos un heteroátomo (N, O, o S(O)₀₋₂), incluyendo heteroarilo, heterocicloalquilo, incluyendo anillos heterocíclicos insaturados.

El término "heterocicloalquilo" significa un resto de anillo heterocíclico no aromático monocíclico, bicíclico o policíclico de 3 a 12 átomos en el anillo que contiene al menos un anillo que tiene uno o más heteroátomos. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen ningún sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen azetidina, oxetano, 5 tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, azepano, 1,4-diazapano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y similares. Otros ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. Por lo tanto, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de 10 tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1-óxido de tetrahidrotiopirano, 1,1-dióxido de tetrahidrotiopirano, 1-óxido de tiazolidina, y 1,1-dióxido de tiazolidina también se considera que son anillos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillo condensados y puede incluir un anillo carbocíclico que está parcial o completamente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar anillos heterocicloalquilo benzocondensados. Por ejemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, 15 tetrahydroisoquinolina y similares. El término "heterocicloalquilo" también incluye heterobicicloalquilo, heteropolicicloalquilo, o heteroespiroalquilo, que son bicicloalquilo, policicloalquilo, o espiroalquilo, en los que uno o más átomos de carbono están reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. Por ejemplo, 2-oxa-espiro[3,3]heptano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 6-oxa-2-tia-espiro[3,4]octano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 7-aza-biciclo[2,2,1]heptano, 2-oxa-biciclo[2,2,2]octano, y similares, son tales heterocicloalquilos.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados incluyen, pero sin limitación, oxiranilo, tianirilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidino, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxeapanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tieazepanilo, 25 1,4-diazepanilo.

Los grupos heterocíclicos distintos de arilo incluyen sistemas sat. e insat. y pueden incluir grupos que tienen únicamente 4 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados u sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. La enumeración de un azufre de anillo se 30 entiende que incluye el sulfuro, sulfóxido o sulfona donde sea factible. Los grupos heterocíclicos también incluyen sistemas de anillo de 4-10 miembros parcialmente insat. o totalmente sat., *por ejemplo*, anillos individuales de tamaño de 4 a 8 átomos y sistemas de anillo bicíclicos, incluyendo anillos heteroarilo o arilo aromático de 6 miembros condensados con un anillo no aromático. También se incluyen sistemas de anillo de 4-6 miembros ("heterocíclico de 4-6 miembros"), que incluyen heteroarilos de 5-6 miembros, e incluyen grupos, tales como 35 azetidino y piperidinilo. Los heterocíclicos pueden estar unidos a un heteroátomo cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Otros heterocíclicos incluyen imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo y benzoimidazol-1-ilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizinilo, y similares. 45

La expresión "heterocíclico insaturado" significa un heterocicloalquilo que contiene al menos un enlace insaturado. El término "heterobicycloalquilo" significa una estructura de bicycloalquilo en la que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. El término "heteroespiroalquilo" significa una estructura de espiroalquilo en la que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. 50

Los ejemplos de grupos heteroalíclicos parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación: 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.

Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" significan un resto de anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene 5-12 átomos. Los ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo. El término "heteroarilo" también incluye anillos de heteroarilo con sistemas de anillos carbocíclicos condensados que están parcialmente o totalmente insaturados, tales como un anillo de benceno, para formar un heteroarilo benzocondensado. Por ejemplo, benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, y similares. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillo 5-6, 5-5, 6-6 condensados, que poseen opcionalmente un átomo de nitrógeno en una unión de anillo. Los ejemplos de tales anillos hetarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolopirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[4,5-b]piridina, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos a otros grupos a través de sus átomos de carbono o el heteroátomo o heteroátomos, si fuera aplicable. Por ejemplo, un pirrol puede estar conectado en el átomo de nitrógeno o en 65 cualquiera de los átomos de carbono.

Los heteroarilos incluyen, *por ejemplo*, monocíclicos de 5 y 6 miembros, tales como pirazinilo y piridinilo, y restos de anillo bicíclicos condensados de 9 y 10 miembros, tales como quinolinilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen quinolin-4-ilo, 7-metoxi-quinolin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-2-ilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, y similares. Los ejemplos de heteroarilos de 5-6 miembros incluyen, tiofenilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, y similares.

Grupo "heteroaralquilo" significa alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo heteroarilo; por ejemplo, $-\text{CH}_2$ piridinilo, $-(\text{CH}_2)_2$ pirimidinilo, $-(\text{CH}_2)_3$ imidazolilo, y similares, y derivados de los mismos.

Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es uno que es suficientemente estable para unirse a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y posteriormente administrarse a un paciente que lo necesite.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de anillo condensado incluyen, pero sin limitación: benzoduranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, azaquinazolona, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirimido[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

"Arlitio" significa un grupo -S-arilo o un -S-heteroarilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio, y similares, y derivados de los mismos.

La expresión "heterocíclico de 9-10 miembros" significa un resto de anillo heterocíclico bicíclico 5,6 o 6,6 condensado, que puede ser sat., insat. o aromático. La expresión "heterocíclico bicíclico condensado de 9-10 miembros" también significa un fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-ilo, dihidroftazinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 1,3-benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromanilo, isocromanilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazilo, 1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, 2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-dihidro-1H-purin-8-ilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-dihidroftalazinilo, 2,3-hidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo-[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolinilo, 4-oxocromanilo, 1,3-benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, imidazolilpiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolil[3,4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinnolinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina, 4,8-dihidroxi-quinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolinilo, 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo, y similares.

"Ariloxi" significa un grupo -O-arilo o un -O-heteroarilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y similares, y derivados de los mismos.

Un experto en la materia comprende que un "oxo" requiere un segundo enlace a partir de un átomo al que el oxo está unido. Por consiguiente, se entiende que oxo no puede estar sustituido en un anillo arilo o heteroarilo.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Acilo" significa un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, donde R puede seleccionarse entre el grupo no limitante de hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, trihalometilo, cicloalquilo sin sustituir, arilo. "Tioacilo" o "tiocarbonilo" significa un grupo $-\text{C}(\text{S})\text{R}$, con R como se ha definido anteriormente.

La expresión "grupo protector" significa un grupo químico adecuado que puede unirse a un grupo funcional y retirarse en una etapa posterior para revelar el grupo funcional intacto. Se describen ejemplos de grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991 y ediciones posteriores); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed. *Enciclopedia de Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995). La expresión "grupo protector de hidroxilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye Ac, CBZ, y diversos grupos protectores de hidroxilo familiares para los expertos en la materia incluyendo los grupos a los que se hace referencia en Greene.

10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto parental y no suponen problemas insalvables de seguridad o toxicidad.

15 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto activo en cualquier forma adecuada para la administración eficaz a un sujeto, por ejemplo, una mezcla del compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no genera una irritación significativa a un organismo y no suprime la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

25 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

30 Los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" significan revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir parcial o completamente el trastorno o la afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. "Prevenir" significa tratar antes de que una infección tenga lugar.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad del compuesto que se está administrando que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando, o dé como resultado la inhibición del progreso o al menos la reversión parcial de la afección.

35 Se usan las siguientes abreviaturas:

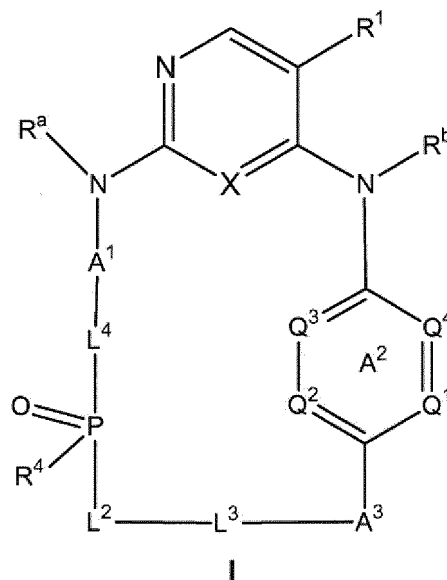
min	minuto(s)
h	hora(s)
d	día(s)
TA o tr	temperatura ambiente o tiempo de retención
l	litro
ml	mililitro
mmol	milimol
μmol	micromol
equiv. o eq.	equivalentes
RMN	resonancia magnética nuclear
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
MDP(S)	purificación de HPLC dirigida a masas (sistema)
CL/EM	cromatografía líquida/espectrometría de masas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
TLC	cromatografía de capa fina
CDCl ₃	cloroformo deuterado
VC	volumen(es) de columna
CD ₃ OD o MeOD	metanol deuterado
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido deuterado
LDA	diisopropilamida de litio
DCM	diclorometano
THF	tetrahidrofurano
EtOAc	acetato de etilo

ES 2 645 508 T3

EtOH	etanol
MeCN	acetonitrilo
DMSO	dimetilsulfóxido
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
KOAc	acetato potásico
DIPEA	diisopropiletilamina
MeOH	metanol
EM (IEN)	espectrometría de masas, ionización por electronebulización
PS-DIEA	diisopropiletilamina soportada por polímero
PS-PPh ₃ -Pd	Pd(PPh ₃) ₄ soportado por polímero
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
DMAP	4-dimetilaminopiridina
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
SCX	intercambio catiónico sólido
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TFE	1,1,1-trifluoroetanol
UPLC	cromatografía de ultra rendimiento

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

en la que:

X es N o CH;

A¹ es fenileno opcionalmente sustituido con halo, -alifático C₁₋₃, u -Oalifático C₁₋₃, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo o -OCF₃;

A³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, triazolilo y pirrolilo;

L² es -O- o un enlace;

L³ es alifático C₂₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más alifático C₁₋₆ o carbocíclico C₃₋₆;

L⁴ es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

Q¹ a Q³ son independientemente N o CR²;

Q⁴ es CR³;

R^a y R^b son independientemente H o alifático C₁₋₃;

R¹ se selecciona entre H, halo, -CN, alifático C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo), carbocíclico C₃₋₆, -NO₂, -N(alifático C₀₋₃)₂, -SO₀₋₂(alifático C₁₋₃), -C(O)O(alifático C₁₋₃), -C(O)alifático C₀₋₃, o -C(O)N(alifático C₀₋₃)₂;

cada R² es independientemente H, halo, -Oalifático C₁₋₃, o -alifático C₁₋₃;

en la que R² y R³ se toman juntos opcionalmente para definir un grupo cíclico₅₋₆ opcionalmente sustituido condensado en Q¹ y Q⁴ al Anillo A² y que contiene uno o más heteroátomos;

R³ se selecciona entre halo, -OR¹², R¹², grupo cíclico₃₋₆, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹³, -OSO₂(R¹³), -SO₂(R¹³), -SO₂CF₃, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)R¹², -C(O)O(R¹²), -C(O)(R¹²)-O(R¹²), -C(O)CF₃, -C(O)(grupo cíclico₃₋₆), o -C(O)O(grupo cíclico₃₋₆); en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más, halo, -OH, -CF₃, -NO₂, -CN, -alifático C₁₋₆, -Oalifático C₁₋₆, -C=N-OH, -C=N-OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -CO₂R¹², -CONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹², -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹³, o -P(O)(OR¹⁰)₂;

R⁴ es OH, alifático C₁₋₄, u -Oalifático C₁₋₃;

R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ son independientemente H, alifático C₁₋₆, o carbocíclico C₃₋₆,
o R¹⁰ y R¹¹ unidos al mismo átomo pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo que contiene uno o más heteroátomos,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que:

R¹ se selecciona entre Cl, -CN, -NO₂, o -CF₃.

40

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que:

R¹ es -CF₃.

45

4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que:

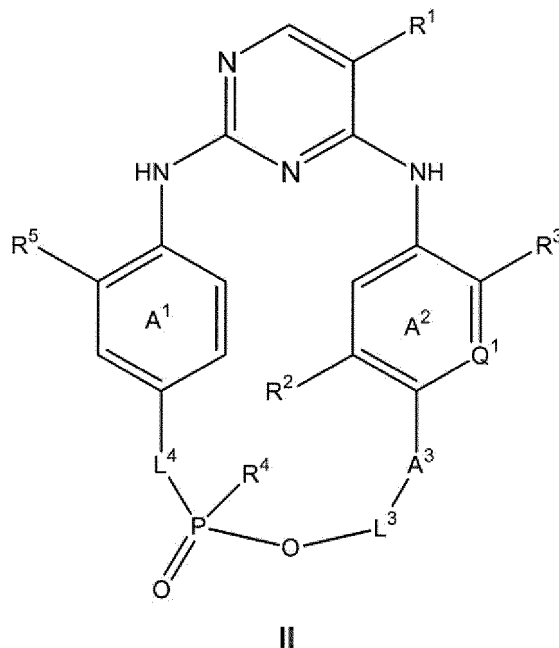
A¹ es fenileno opcionalmente sustituido con halo, metilo, etilo, o metoxi;

L³ es alifático C₃₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más de alifático C₁₋₂;

R¹ es H, halo, CF₃, o CN;

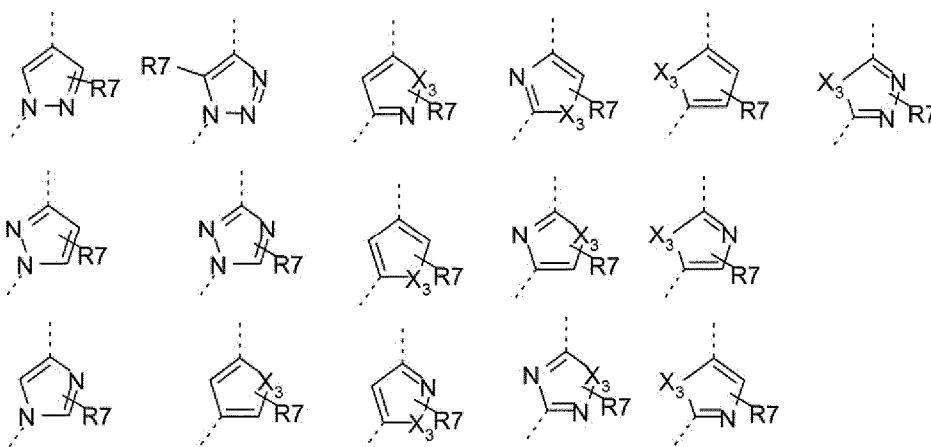
- 5 R³ es H, alifático C₁₋₆, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰; -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, o -NR¹⁰R¹¹;
 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente alifático C₀₋₆, cuyos R¹⁰ y R¹¹ de un sustituyente dado pueden tomarse juntos en cualquiera de sus átomos para formar un anillo que contiene uno o más heteroátomos;
 o como alternativa R³ y Q¹ definen cualquier grupo cíclico ₅₋₆ opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos.

- 10 5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula II:



en la que:

- 15 A³ se selecciona entre uno de:



- 20 en los que la línea de puntos superior es un enlace a A² y la línea inferior de puntos es un enlace a L³, y cada X₃ es N;
 L³ es alifático C₂₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más alifático C₁₋₂;
 L⁴ es -CH₂-, o -CH₂CH₂-;
 Q¹ es N o CR²;
 25 R¹ es halo, -CF₃, o -CCH;
 cada R² es independientemente H, halo, alifático C₁₋₂, u -Oalifático C₁₋₂;

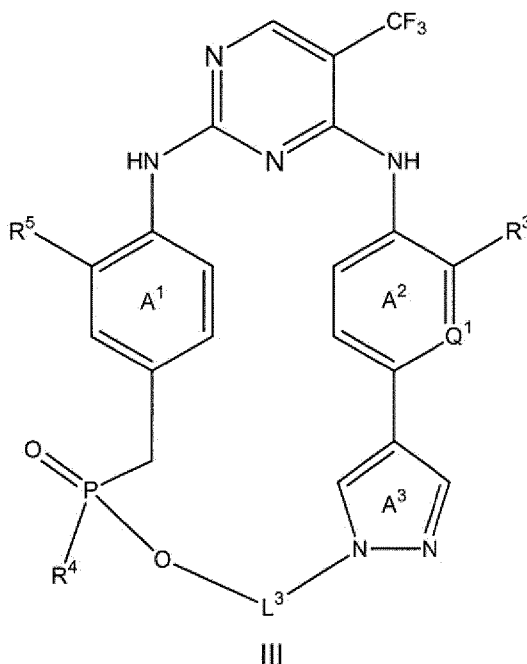
R³ es H, alifático C₁₋₆, -C(O)R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹ o -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 y Q¹ y R³ opcionalmente definen un grupo cíclico ₅₋₆ condensado al Anillo A² y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos de los cuales cada átomo de N está opcionalmente sustituido con un alifático C₁₋₂ independiente;

5 R⁴ es OH, -Oalifático C₁₋₃, o alifático C₁₋₃;

R⁵ es H, halo, alifático C₁₋₂, u -OCH₃; cada R⁷ es independientemente H;

cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente H, -OCH₃, o alifático C₁₋₃, y R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse juntos para formar un anillo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales.

10 6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula III:



en la que:

15

Q¹ es N o CR²;

L³ es alquileno C₂₋₄ opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C₁₋₂ independientes;

R² es H, halo, alifático C₁₋₂, u -Oalifático C₁₋₂;

20

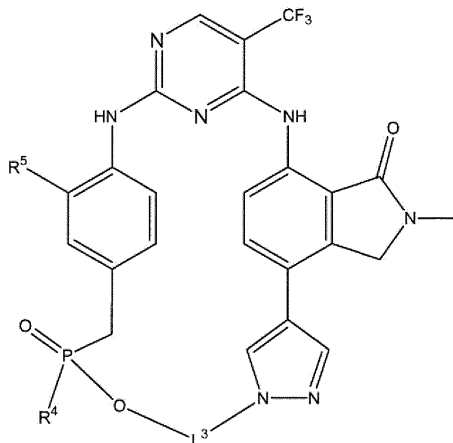
R³ es -C(O)R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, o -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁴ es OH u -Oalifático C₁₋₃;

R⁵ es H u -OCH₃;

cada R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H, o alifático C₁₋₃, y R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse juntos para formar un anillo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales.

25 7. El compuesto o sal de la reivindicación 5 o 6, que tiene la fórmula:



8. El compuesto o sal de la reivindicación 5 o 6, en el que:

R^3 es $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

Q^1 es CH, o N;

5 cada R^{10} y R^{11} es independientemente H, o alifático C_{1-2} .

9. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que Q^1 es N.

10 10. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que presenta la inhibición de FAK en un ensayo celular con un CI_{50} de aproximadamente 100 nM o menos.

11. Un compuesto seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 12. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que está presente como un material de forma sustancial y enantioméricamente pura.

13. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que está presente como un material en forma sustancialmente pura.

20 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, formulado con o sin uno o más vehículos farmacéuticos.

25 15. Uso de un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer para el que la inhibición de FAK es beneficiosa.