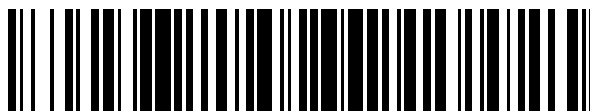


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 893**

51 Int. Cl.:

C07D 498/16 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2014 PCT/US2014/017070**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15126376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2014 E 14709808 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3107917**

54 Título: **Macrociclos de pirazolopirimidina como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NAIDU, B. NARASIMHULU;
PATEL, MANOJ;
D'ANDREA, STANLEY;
ZHENG, ZHIZHEN BARBARA;
CONNOLLY, TIMOTHY P.;
LANGLEY, DAVID R.;
PEESE, KEVIN;
WANG, ZHONGYU;
WALKER, MICHAEL A. y
KADOW, JOHN F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 893 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

Macrociclos de pirazolopirimidina como inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

Antecedentes de la invención

5 La descripción se refiere generalmente a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La descripción proporciona nuevos inhibidores de VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH.

10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad fatal caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la incapacidad de luchar contra las infecciones oportunistas potencialmente mortales. Estadísticas recientes indican que 35,3 millones de personas están infectadas en todo el mundo con el virus (UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013). Además del gran número de individuos ya infectados, el virus continúa extendiéndose. Las estimaciones de 2012 apuntan a cerca de 2,3 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 1,6 millones de muertes asociadas con VIH y SIDA.

15 En la actualidad hay disponibles varios fármacos antivirales para combatir la infección. Estos fármacos pueden dividirse en clases en base a la proteína viral que tienen como diana o a su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil-proteasa expresada por VIH. Zidovudina, didanosina, stavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitabina, tenofovir y abacavir son inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa inversa de que se comportan como imitadores de sustrato para detener la síntesis de ADNc viral. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis de ADNc viral por medio de un mecanismo no competitivo (o incompetitivo). Enfuvirtide y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula huésped. También se ha aprobado un inhibidor de la integrasa de VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), para el uso en el tratamiento de pacientes experimentados, y está claro que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores de VIH de diferentes clases.

20 Usados en solitario, estos fármacos son eficaces en reducir la replicación viral: sin embargo, el efecto es solo temporal, ya que el virus desarrolla fácilmente resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Por otra parte, la terapia de combinación ha demostrado ser muy eficaz tanto en reducir el virus como suprimir la emergencia de resistencia en un número de pacientes. En los Estados Unidos, donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con VIH ha disminuido drásticamente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furber, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

35 Por desgracia, no todos los pacientes responden, y en un gran número esta terapia fracasa. De hecho, estudios iniciales sugieren que en aproximadamente 30-50% de los pacientes al menos un fármaco fracasa en última instancia en la combinación supresora. El fallo del tratamiento, en la mayoría de los casos, es causado por la emergencia de resistencia viral. La resistencia viral, a su vez, es causada por la velocidad de replicación del VIH-1 durante el curso de la infección, combinado con la relativamente alta velocidad de mutación viral asociada con la polimerasa viral y la falta de adherencia de individuos infectados con VIH en tomar sus medicaciones prescritas. Claramente, hay una necesidad de nuevos agentes antivirales, preferiblemente con actividad contra virus ya resistentes a los fármacos aprobados en la actualidad. Otros factores importantes incluyen seguridad mejorada y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los fármacos aprobados en la actualidad.

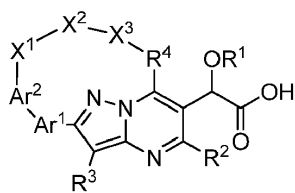
40 Se han descrito compuestos que inhiben la replicación de VIH. Véanse las solicitudes de patente internacionales WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012003497, WO2012003498, WO2012033735, WO2012065963, WO2012066442, WO2014/028384 y WO2015/126743.

45 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son nuevos y son útiles en el tratamiento de VIH. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad a dianas, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

50 Descripción de la invención

La invención describe compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas, y su uso en la inhibición de la integrasa de VIH y el tratamiento de los infectados con VIH o SIDA.

Una descripción de la invención es un compuesto de Fórmula I



I

donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R² es hidrógeno o alquilo;

5 R³ es hidrógeno, alquilo o halo;

R⁴ es cicloalquilo o Ar³;

o R⁴ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

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

Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o trizainilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y CON(R⁵)₂;

Ar³ es fenilo, cromanilo o dihidrobenzoxazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

15 X¹ es CH, CH₂, O, S, o NR⁵;

X² es alquilenilo o alquenileno; y

X³ es CH, CH₂, CH₂O, O, S o NR⁵;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I donde:

20 R¹ es hidrógeno o alquilo;

R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo o halo;

R⁴ es cicloalquilo o Ar³;

25 o R⁴ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

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

Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o trizainilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

30 Ar³ es fenilo, cromanilo o dihidrobenzoxazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

X¹ es CH₂, O, S o NR⁵;

X² es alquilenilo o alquenileno; y

X³ es CH, CH₂, O, S o NR⁵;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en

- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.
16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24E)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 25 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 30 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 35 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 40 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 45 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,25Z)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,25-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;

- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-carbamoil-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-[(3,3-dimetilbutil)carbamoil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-
tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-
3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-11,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-12,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-13,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,16,17,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,16,17,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,16,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,16,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 25 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,18,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,18,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 30 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- 35 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17,18-difluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- 40 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 45 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;

5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;

10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-22-etil-16-fluoro-4,17,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético; y

15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-22-etil-16-fluoro-4,17,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]trítriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético.

A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los significados siguientes. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquileo" significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenileno" significa un grupo alqueno divalente lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquilo", "alcoxi" y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos de 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. "Alquilenoxi" significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. "Alquenileno" significa un grupo alqueno divalente lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace, por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$. "Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. "Halo" incluye todos los isómeros halogenados de monohalosustituidos a perhalosustituidos en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, "haloalquilo", "haloalcoxi", "halofenilo" y "halofenoxi". "Ariilo" incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los sustituyentes que se ilustran mediante un dibujo químico para unirse en posiciones variables en un sistema de anillos múltiples (por ejemplo un sistema de anillos bicíclico) se pretende que están unidos al anillo donde se dibuja que están adjuntos. Los términos en paréntesis y multiparéntesis pretenden clarificar relaciones de unión para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

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

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Los métodos para preparar y separar estereoisómeros son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparezcan en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de lo contrario. Tales compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Métodos biológicos

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

15 La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó por incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. La concentración eficaz a 50% (EC_{50}) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación de la mediana del efecto, donde $(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/conc. \text{ fármaco})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press. 1990). La actividad antiviral de los compuestos se evaluó en dos condiciones de suero, FBS al 10%, o 45 mg/ml de albúmina de suero humano/FBS al 10%, y se usaron los resultados de al menos 2 experimentos para calcular los valores EC_{50} . La actividad antiviral mostrada en la Tabla 1 se determinó en FBS al 10%.

20

Tabla 1

Ejemplo	EC_{50} μ M	Ejemplo	EC_{50} μ M
1	0,039	15	0,008
2	0,026	16	0,008
3	0,026	17	0,009
4	0,023	18	0,007
5	0,022	19	0,033
6	0,031	20	0,133
7	0,029	21	0,150
8	0,005	22	0,013
9	0,006	23	0,024
10	0,011	24	0,004
11	0,003	25	0,004
12	0,003	26	0,049
13	0,004	27	0,045
14	0,009	28	0,027
n.d. = no determinado			

Composición farmacéutica y métodos de uso

Los compuestos de esta invención inhiben la replicación del VIH. Por consiguiente, otra descripción de la invención es

un método para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

10 Otra descripción es un método para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la germinación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

15 Otra descripción es un método en donde el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

Otra descripción es un método en donde el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

Otra descripción es un método en donde el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

25 Otra descripción es un método en donde el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de la unión del VIH.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

30 Otra descripción es un método en donde el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otra descripción es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de la germinación o maduración del VIH.

35 Otra descripción es un método en donde el inhibidor de la germinación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra descripción es un método en donde el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otro aspecto de la invención es un compuesto para el uso en un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un compuesto para el uso en un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la germinación o maduración del VIH.

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

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

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

30 "Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente como entienden los profesionales en el campo del IDA o infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento y supresión de la carga viral, restauración y preservación de la función inmunológica, calidad de vida mejorada y reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con VIH.

"Paciente" significa una persona infectada con el virus VIH y adecuada para la terapia como entienden los profesionales en el campo del IDA o infección por VIH.

35 "Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "ARC", "SIDA" y términos relacionados se usan como entienden los profesionales en el campo del IDA o infección por VIH.

40 Los compuestos de esta invención se dan generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son los excipientes conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, que incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación habituales, y se usan generalmente para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes). Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

45 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación, y se prefieren composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg. De manera general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Por regla general, este

es 0,25-1.000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas son habitualmente en intervalos de dosificación unitaria. De manera general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificaciones unitarias de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. De manera general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Por regla general, este es 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren métodos orales y parenterales. De manera general, el régimen de dosificación será similar a otros agentes antirretrovirales usados clínicamente. Por regla general, la dosis diaria será 1-100 mg/kg de peso corporal al día. De manera general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un doctor usando un buen criterio médico.

La invención también describe métodos donde el compuesto se da en terapia de combinación. Esto es, el compuesto puede usarse junto con, pero independientemente de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión con las células del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la germinación y maduración, inmunomoduladores y antiinfectivos. En estos métodos de combinación, el compuesto de Fórmula I se dará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes se darán generalmente en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un doctor usando un buen criterio médico.

Métodos de síntesis

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por diversos métodos conocidos en la técnica, incluyendo los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de las estructuras y la numeración de variables mostradas en los esquemas de síntesis son distintas de, y no deben ser confundidas con, la numeración de estructuras o de variables en las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas pretenden solo ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de esta invención. La descripción no está limitada a los ejemplos ilustrativos precedentes, y los ejemplos deben ser considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos precedentes, y se pretende por lo tanto que todos los cambios que entren dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados.

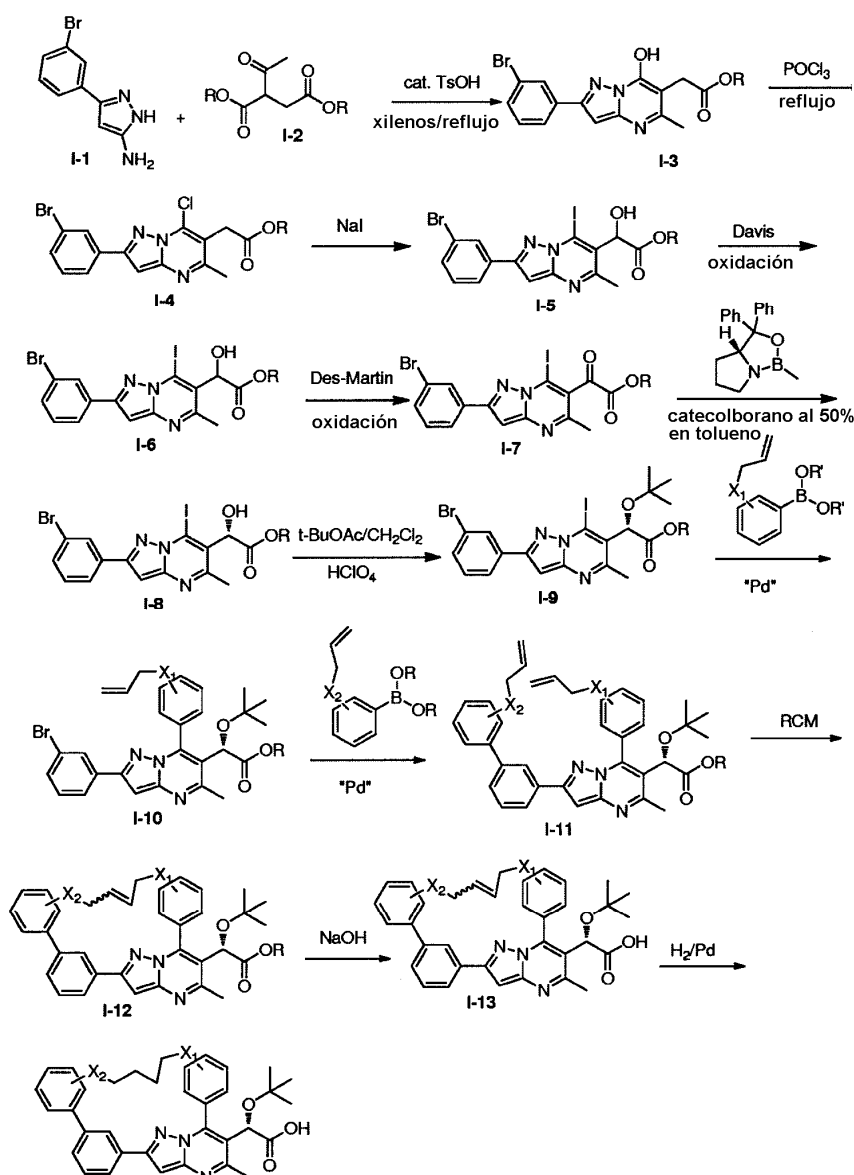
Las abreviaturas usadas en los esquemas y ejemplos siguen generalmente convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y ejemplos se definen como sigue: "KHMDs" para bis(trimetilsilil)amida de potasio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "HATU" para hexafluorofosfato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

Las abreviaturas usadas en la presente memoria se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "sat'd" para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec Masa" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas y cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "NMR" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para simplete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Algunos compuestos pueden sintetizarse a partir de un heterociclo I-1 sustituido apropiadamente según el Esquema I. Los compuestos I-1 y I-2 están disponibles en el mercado o se sintetizan por reacciones conocidas en la técnica. Los compuestos intermedios I-3 pueden prepararse por un procedimiento conocido en la técnica o como se expone en los ejemplos más adelante usando el compuesto I-1 y el compuesto I-2. Los compuestos intermedios I-3 pueden ser transformados en los compuestos intermedios I-5 por medio de los compuestos intermedios I-4 usando condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos intermedios I-5 pueden ser oxidados a los compuestos intermedios I-6 por reacciones conocidas en la técnica, que incluyen la oxidación de Davis. Los compuestos intermedios I-6 pueden ser oxidados a los compuestos intermedios I-7 por condiciones conocidas, que incluyen la

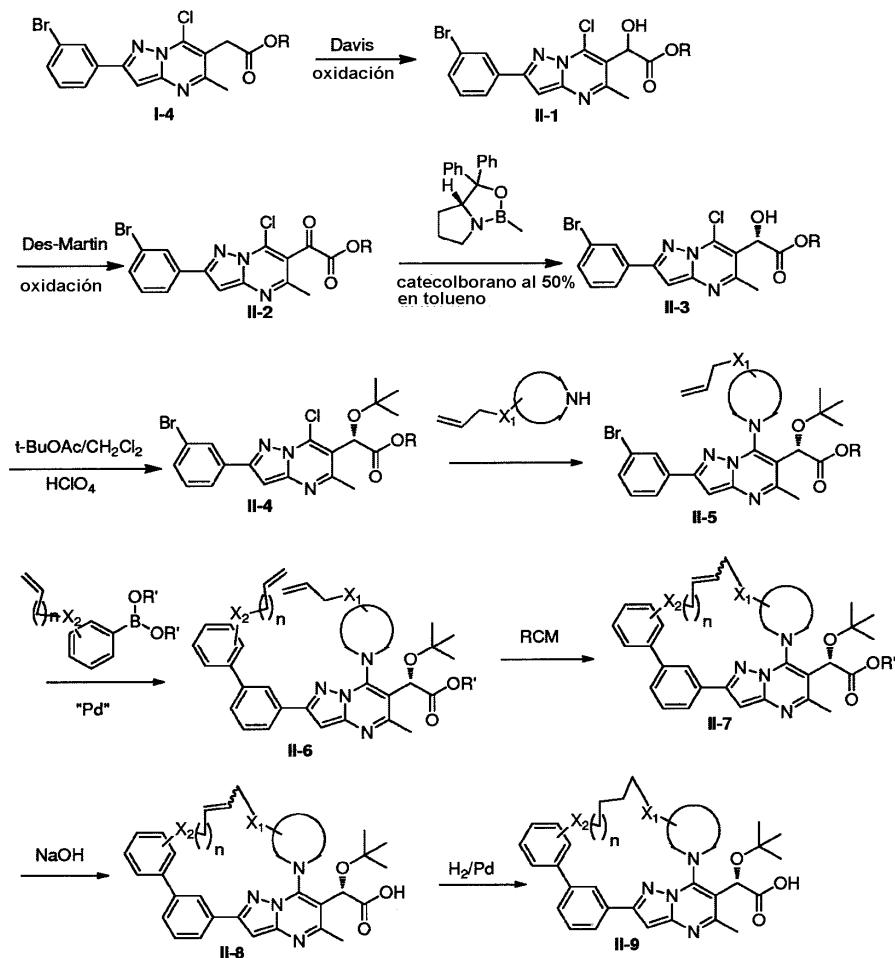
oxidación de Dess-Martin. Los compuestos intermedios **I-7** pueden ser reducidos a los compuestos intermedios **I-8** quirales usando condiciones conocidas en presencia de ligandos quirales catalíticos. Los compuestos intermedios **I-8** pueden ser convertidos en los compuestos intermedios **I-9** por condiciones conocidas, que incluyen acetato de butilo terciario y ácido perclórico. El acoplamiento secuencial de grupos arilo a los compuestos intermedios **I-9** usando condiciones conocidas en la técnica, que incluyen el acoplamiento de Suzuki, puede proporcionar los compuestos intermedios **10** y **11**. Los reactivos de acoplamiento de boronato o ácido borónico están disponibles en el mercado o se preparan por reacciones conocidas en la técnica (por ejemplo, solicitud PCT WO20090662285). Los compuestos intermedios **I-11** pueden ser convertidos en los compuestos intermedios **I-12** por condiciones conocidas en la técnica, que incluyen metátesis de cierre de anillo. La hidrólisis de los compuestos intermedios **I-12** puede proporcionar los productos **I-13** que pueden ser convertidos en **I-14** usando condiciones conocidas en la técnica.

Esquema I



El compuesto intermedio **I-4** puede ser transformado en los compuestos **II-5** y **II-6** finales por métodos conocidos en la técnica y como se bosqueja en el Esquema II.

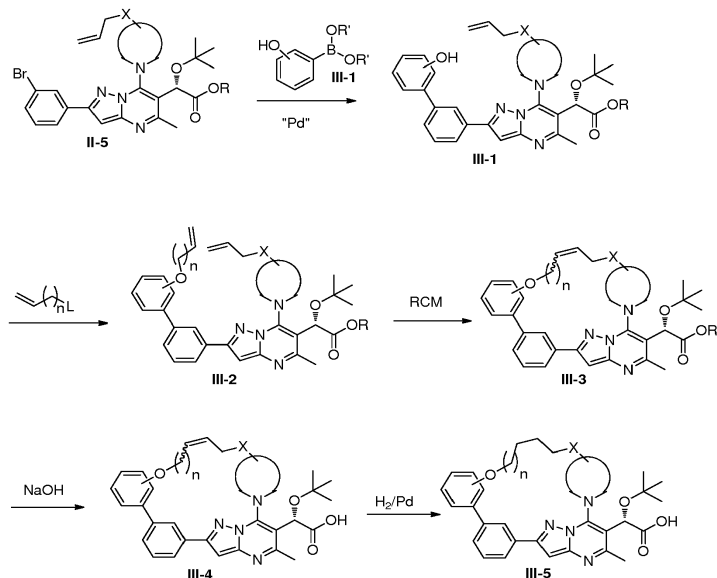
Esquema II



Los compuestos intermedios **II-5** pueden ser transformados en los compuestos **III-4** y **III-6** finales por métodos conocidos en la técnica y como se bosqueja en el Esquema III.

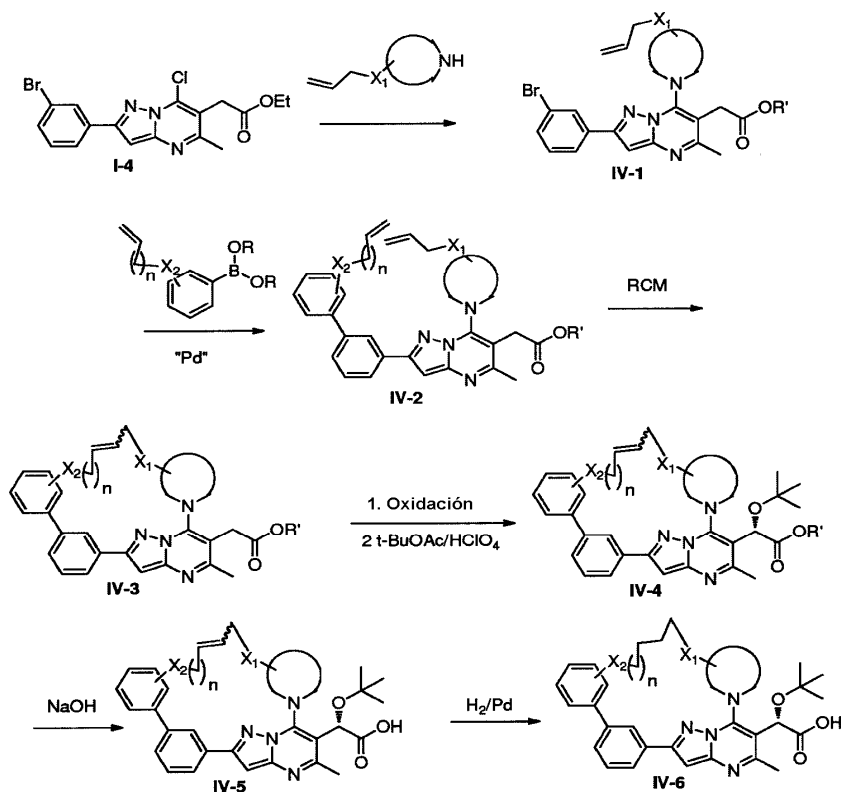
5

Esquema III



Los compuestos intermedios **I-4** pueden ser transformados en los compuestos **IV-5** y **IV-6** finales por métodos conocidos en la técnica y como se bosqueja en el Esquema IV.

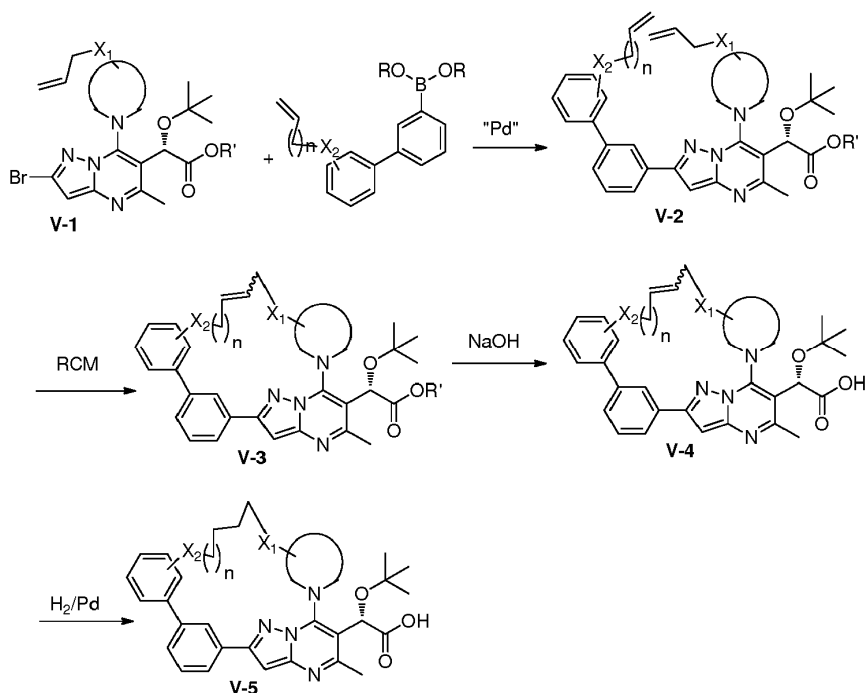
Esquema IV



Los compuestos intermedios **V-1** pueden ser transformados en los compuestos **V-4** y **V-5** finales por métodos conocidos en la técnica y como se bosqueja en el Esquema V.

5

Esquema V

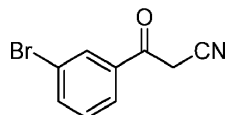


Los compuestos descritos en la presente memoria se purificaron por los métodos conocidos por los expertos en la técnica por cromatografía en columna de fase normal en columna de gel de sílice usando sistemas disolventes apropiados. Las purificaciones por HPLC preparativa mencionadas en esta sección de experimentación se llevaron a cabo por elución en gradiente en columnas C18 prep (5 μm) usando fase móvil A: 9:1 H_2O /acetonitrilo con NH_4OAc

10

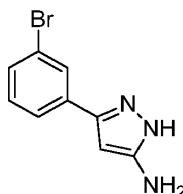
10 mM y fase móvil B: A: 9:1 acetonitrilo/H₂O con NH₄OAc 10 mM o bien fase móvil A: 95:5 H₂O/MeOH con NH₄OAc 20 mM y fase móvil B: 95:5 MeOH/H₂O con NH₄OAc 20 mM.

Compuesto intermedio 1



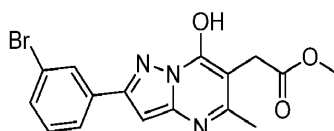
- 5 3-(3-Bromofenil)-3-oxopropanonitrilo: Se añadió acetonitrilo (21,86 ml, 419 mmol) a una suspensión agitada de NaH al 60% (7,25 g, 181 mmol) en THF (150 ml). Después, se añadió 3-bromobenzoato de metilo (30 g, 140 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C durante 4 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua seguido de HCl 1N (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml), se lavó con disolución de NaHCO₃ sat (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 3-(3-bromofenil)-3-oxopropanonitrilo (29 g, 129 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (t, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,83 (ddd, *J*=8,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H).

Compuesto intermedio 2



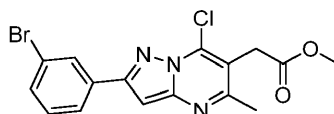
- 15 3-(3-Bromofenil)-1H-pirazol-5-amina: Una mezcla de 3-(3-bromofenil)-3-oxopropanonitrilo (35 g, 156 mmol) y hidrato de hidrazina (11,34 ml, 234 mmol) en etanol (600 ml) se llevó a reflujo durante 16 h. Después se enfrió la mezcla y se concentró a vacío. El producto bruto se diluyó con diclorometano y se agitó durante 5 min. Los sólidos se filtraron y se secaron para dar 3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-amina (30 g, 126 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,02 (br. s., 0,4H), 11,66 (br. s., 0,6H), 7,86 (t, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 1H), 5,78 (br. s., 1H), 5,08 (br. s., 1,2H), 4,68 (br. s., 0,8H). LCMS (M+H) = 240,1.

Compuesto intermedio 3



- 25 2-(2-(3-Bromofenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Un matraz de tres cuellos de 3 litros se dotó de un agitador mecánico y una camisa calefactora. Una suspensión de 3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-amina (84,9 g, 357 mmol), 2-acetilsuccinato de dimetilo (73,8 g, 392 mmol) y ácido tósico monohidrato (1,357 g, 7,13 mmol) en *o*-xileno (1.500 ml) se calentó a reflujo (temp. interna medida 135 °C) durante 3,5 h. Se detuvo el calentamiento, se diluyó la reacción con hexanos (1.000 ml) y se dejó enfriar lentamente durante una noche. Se recogieron los sólidos por filtración. La pasta del filtro se lavó con hexanos y se secó a vacío durante una noche para dar 2-(2-(3-bromofenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (132,21 g, 334 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco en polvo. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,47 (s, 1H), 8,18 (t, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J*=7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,45 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). LCMS (M+H) = 376,4.

Compuesto intermedio 4

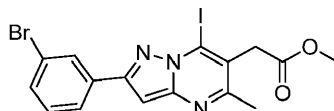


- 35 2-(2-(3-Bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Una mezcla de 2-(2-(3-bromofenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (133 g, 354 mmol) y N,N-dimetilanilina (62,7 ml, 495 mmol) en POCl₃ (450 ml) se calentó (baño de aceite a 120 °C) durante 2,5 h. Se enfrió la reacción, después se concentró a presión reducida. El residuo se secó desde tolueno (3 x 300 ml), y el residuo, suspendido en EtOAc (600 ml) se vertió en agua y hielo a una velocidad que mantuvo la temperatura fría. Después se diluyó la emulsión (EtOAc, 300 ml) y las capas combinadas se hicieron pasar a través de un papel de filtro para recoger los sólidos. Los sólidos se lavaron con varias

porciones de EtOAc, después se secaron al aire. Los sólidos filtrados se suspendieron en EtOAc y hexanos (500 ml de cada uno) y se agitaron durante 10 min, después se filtraron. La pasta del filtro se lavó con hexanos y se secó a vacío para dar 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (121,7 g, 300 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido verde pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,25 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,09 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). LC/MS (085-04, M+H) = 396,1.

5

Compuesto intermedio 5

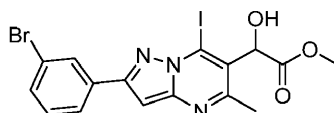


2-(2-(3-Bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Se suspendieron 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1 g, 2,53 mmol) y NaI (1,519 g, 10,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta la temp. ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (25 ml) y Na₂S₂O₃ acuoso (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después el producto bruto se trituró con acetato de etilo/hexano para dar 2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1 g, 2,057 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,20 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LCMS (M+H) = 486,1.

10

15

Compuesto intermedio 6



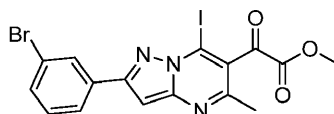
2-(2-(3-Bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo: A una disolución agitada de KHMDS/THF 0,9 M (2,55 ml, 2,297 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una disolución en THF (10 ml) de 2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (859 mg, 1,767 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una disolución en THF (10 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (600 mg, 2,297 mmol) a la mezcla de reacción roja resultante y se agitó durante 30 min adicionales a -78 °C. Después, la mezcla de reacción naranja resultante se inactivó con NH₄Cl sat. (50 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido claro. Este sólido se trituró con una pequeña cantidad de acetato de etilo y los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron a alto vacío para dar 2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (600 mg, 1,195 mmol, 67,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,96 (dt, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (br. s., 1H), 2,61 (s, 3H). LCMS (M+H) = 504,05.

20

25

30

Compuesto intermedio 7

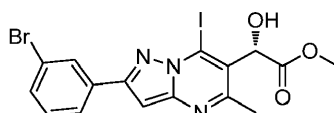


2-(2-(3-Bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo: A una mezcla de 2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (2,6 g, 5,18 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió Periodinano de Dess-Martin (2,196 g, 5,18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con disolución de NaHCO₃ sat. (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-70 % EtOAc/hexano) para dar el 2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo deseado (1,7 g, 3,40 mmol, 65,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS (M+H) = 501,0.

35

40

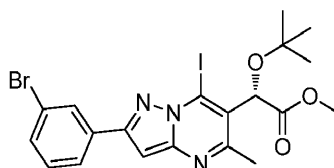
Compuesto intermedio 8



(S)-2-(2-(3-Bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo: A una disolución amarilla

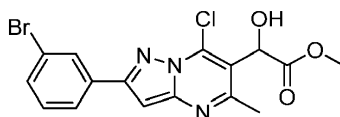
5 agitada de 2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (1,7 g, 3,40 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol/tolueno 1,1 M (1,236 ml, 1,360 mmol). Se enfrió la mezcla hasta -35 °C y se añadió una disolución de catecoborano/tolueno (1,166 ml, 4,76 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -15 °C y se agitó durante 2 h adicionales y se diluyó con EtOAc (600 ml) y Na₂CO₃ sat. (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat (2 X 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-100% EtOAc/hexano) para dar el (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo deseado (1 g, 1,992 mmol, 58,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,96 (dt, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (br. s., 1H), 2,61 (s, 3H). LCMS (M+H) = 504,05.

Compuesto intermedio 9



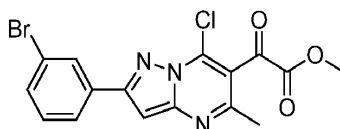
15 (S)-2-(2-(3-Bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: A una disolución agitada de (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (1 g, 1,992 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y acetato de t-butilo (21,00 ml) a rt se añadió ácido perclórico al 70% (0,513 ml, 5,97 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ sat. (50 ml), se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un líquido amarillo. Este se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido en columna de gel de sílice usando (10-50% EtOAc/Hex como eluyente) para dar (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (800 mg, 1,433 mmol, 72,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). LCMS (M+H) = 560,15.

Compuesto intermedio 10



25 2-(2-(3-Bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo. A una disolución agitada de KHMDs/THF 0,91 M (95 ml, 95 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una disolución de 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (25 g, 63,3 mmol) en THF(300 ml). Después de 1 h, se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (24,8 g, 95 mmol) en THF(100 ml) durante el curso de 10 min. Esta mezcla de reacción roja se agitó a -78 °C durante 2 h. Después, la disolución naranja resultante se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (400 ml), se diluyó con EtOAc (400 ml), y se repartió con un embudo separador. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido marrón claro. Una trituración con hexanos seguido de trituración con éter (5 x 50 ml) dio 21 g de un sólido amarillo: 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (como un complejo 1:1 con bencenosulfonamida). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dq, J=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (d, J=1,8 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS (M+H) = 410 y 412.

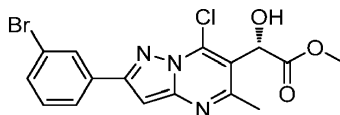
Compuesto intermedio 11



40 2-(2-(3-Bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo. A una mezcla inseparable agitada de 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (12,9 g, 31,4 mmol) y bencenosulfonamida (2,96 g, 18,85 mmol) en CH₂Cl₂ (700 ml) se añadió Periodinano de Dess-Martin (13,3 g, 31,4 mmol). Se agitó durante 60 min a rt, tiempo en el que la reacción pareció completa por TLC (1:1 hexano/EtOAc). La reacción se puso en el refrigerador durante 2 h y después se filtró a través de un embudo de vidrio de fritada media. 45 La disolución homogénea marrón se trató con 140 ml de Na₂CO₃ sat. ac. y se agitó rápidamente durante 30 min. La fase orgánica se separó y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. adicional en un embudo separador. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de celite. Después el filtrado se filtró a través de 170 g de gel de sílice con la ayuda de

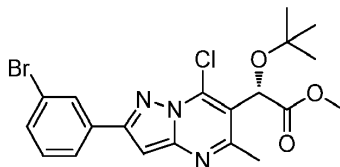
otro 1 l de CH₂Cl₂. El filtrado amarillo claro se concentró a vacío para dar 9,5 g de un sólido amarillo que después de un secado adicional dio 8,43 g (66%) de 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, J=8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LCMS (M+H) = 408 y 410.

5 Compuesto intermedio 12



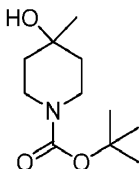
(S)-2-(2-(3-Bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo. A una disolución agitada de 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (14 g, 34,3 mmol) en tolueno anhidro (400 ml) se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol/tolueno 1,1 M (12,5 ml, 13,7 mmol). La mezcla se enfrió hasta -35 °C y después se añadió una disolución 4,17 M de catecoborano/tolueno (11,7 ml, 48 mmol) durante el curso de 10 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -15 °C y se agitó durante 2 h adicionales. En este punto la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se trató con Na₂CO₃ ac. sat. (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Se separó la fase orgánica y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. (5 X 100 ml), HCl 0,1 N (1 x 100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter para obtener 12 g (77%) del (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo deseado como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dq, J=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (d, J=1,8 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS (M+H) = 410 y 412.

Compuesto intermedio 13



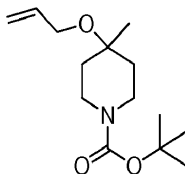
(S)-2-(2-(3-Bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. A una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (7,81 g, 19,02 mmol), acetato de t-butilo (160 ml) en DCM (330 ml) se añadió ácido perclórico (3,43 ml, 57,1 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. Después se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (ajustado a pH=7-8 por la adición de NaHCO₃ sólido). Esta mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a vacío para obtener 7 g de producto bruto como un aceite. Una filtración a través de 70 g de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ dio (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (5,71 g, 12,23 mmol, 64,3 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,95 (dt, J=7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). LCMS (M+H) = 466 y 468.

Compuesto intermedio 14



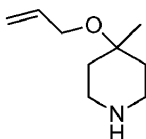
4-Hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: En una atmósfera de N₂, se añadió gota a gota MeMgBr/éter 3 N (1,67 ml, 5,02 mmol) a una disolución enfriada (-25 °C) de 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4g, 20,08 mmol) en éter (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 2 h. Después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó por la adición de NH₄Cl sat. Se añadieron otros 20 ml de éter y la mezcla se repartió en un embudo separador. Se apartó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con otros 20 ml de éter. Los extractos de éter combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 0-50% EtOAc/hexano para obtener 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,30 g, 18,0 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 9H), 1,32 - 1,27 (m, 3H).

Compuesto intermedio 15



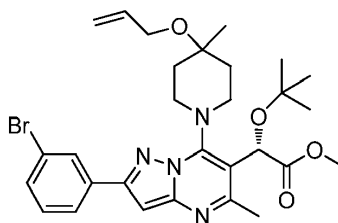
5 4-(Aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,30 g, 20,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadió NaH (60% en peso) (1,60 g, 39,9 mmol). Después se agitó la mezcla a rt durante 2 h. En este momento se añadió lentamente bromuro de alilo (8,64 ml, 100 mmol) durante el curso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. Después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con NH₄Cl sat. La mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite incoloro, que se purificó después por biotage, eluyendo con 0-25% EtOAc/hexano para aislar 3,1 g (61%) de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-burilo como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,02 - 5,90 (m, 1H), 5,32 (dd, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (dd, J=10,4, 1,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 2H), 3,73 (br. s., 2H), 3,19 (br. s., 2H), 1,78 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 11H), 1,21 (s, 3H).

Compuesto intermedio 16



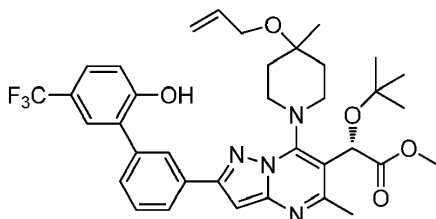
15 Hidrocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina: Una mezcla de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 12,1 mmol) y HCl/dioxano 4 N (15 ml, 60,0 mmol) se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró a vacío para obtener 2,2 g (95 %) de hidrocloruro de 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,33 (dd, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J=10,6, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, J=5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 4H), 2,06 (dd, J=15,3, 2,5 Hz, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 3H).

Compuesto intermedio 17



20 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. Se disolvió (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (10,9 g, 23,3 mmol) en DMF (100 ml). Después de inundar con N₂, se añadieron 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina•HCl (7,34 g, 35,0 mmol) y Base de Hunig (12,22 ml, 70,0 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 18 h a rt, se calentó la reacción a 50 °C durante 3 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío a 50 °C para retirar la mayoría de la DMF. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 0,01 N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después, la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en aproximadamente 600 ml de hexanos calientes y se enfrió durante 18 h en el congelador para dar un sólido cristalino. Una filtración dio 6,5 g de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. El filtrado se purificó por Biotage (10-50% EtOAc) para dar otros 5,71 g de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. El rendimiento combinado del producto deseado fue 12,21 g (89%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,23 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,18 - 5,95 (m, 2H), 5,48 (d, J=17,3 Hz, 1H), 5,25 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,14 - 1,95 (m, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), LCMS (M+H) = 585 y 587.

Compuesto intermedio 18

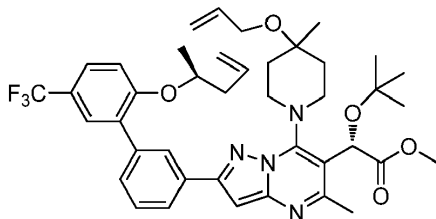


5 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una mezcla de ácido (2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)borónico (106 mg, 0,512 mmol), (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (150 mg, 0,256 mmol), Na_2CO_3 (0,320 ml, 0,640 mmol) en DMF (1 ml) se sometió a vacío y se relleno con N_2 por 3 veces. A esta mezcla se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (29,6 mg, 0,026 mmol) y se calentó a 95°C en un tubo de microondas durante 1 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 150 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 50% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (89 mg, 52%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,49 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,28 (br. s., 1H), 6,05 - 5,83 (m, 2H), 5,39 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 5,09 (br. s., 1H), 4,01 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,73 (br. s., 1H), 1,36 (s, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 9H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS ($M+1$) = 667,6.

10

15

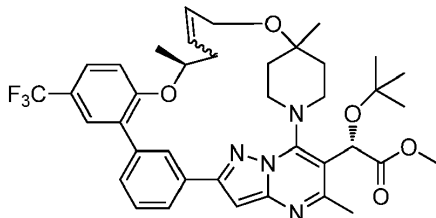
Compuesto intermedio 19



20 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (89 mg, 0,133 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (34,5 mg, 0,400 mmol), trifenilfosfina (105 mg, 0,400 mmol) y DEAD (69,7 mg, 0,400 mmol) en THF (2 ml) se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 100 mg de un aceite amarillo, que se purificó después por biotage, eluyendo con 30% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (74 mg, 75%) como un aceite. LCMS ($M+1$) = 735,8.

25

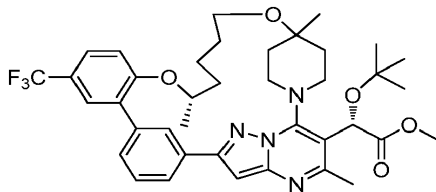
Compuesto intermedio 20



30 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (74 mg, 0,101 mmol), cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (6,31 mg, 10,07 μmol), yoduro de cobre(I) (19,18 mg, 0,101 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (80 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24E/Z)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo (50 mg, 70%) como un sólido blanquecino. El producto es una mezcla de isómeros cis/trans. LCMS ($M+1$) = 707,3.

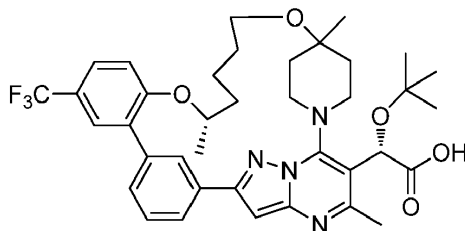
35

Compuesto intermedio 21



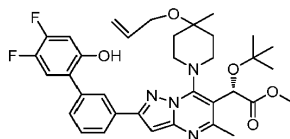
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
 5 Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24Z)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-
 tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-
 3-il]acetato de metilo (50 mg, 0,071 mmol), Pd/C (7,53 mg, 7,07 μ mol) en MeOH (2 ml) se agitó en un globo de H₂
 durante 2 h. Después se filtró, se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar
 (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
 10 [26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo
 (38 mg, 75%) como un sólido blanquecino. LCMS (M+1) = 709,3.

Ejemplo 1



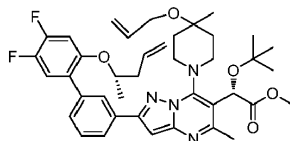
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
 15 [26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla
 de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
 [26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo
 (38 mg, 0,054 mmol) y NaOH 1 N (0,268 ml, 0,268 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se
 filtró y se purificó por HPLC prep para aislar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-
 20 21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-
 2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (20 mg, 51%) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz,
 DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,4 Hz, 2H),
 7,10 (s, 1H), 5,67 (br. s., 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,47 (t, J=12,2 Hz, 1H), 3,59 (t, J=11,7 Hz, 3H), 2,80 (d, J=11,2 Hz,
 1H), 2,52 (d, J=7,5 Hz, 6H), 1,98 - 1,86 (m, 3H), 1,78 - 1,62 (m, 4H), 1,58 - 1,43 (m, 3H), 1,19 - 1,15 (m, 14H), 1,12 (d,
 25 J=5,9 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 695,3.

Compuesto intermedio 22



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',5'-difluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-
 2-(terc-butoxi)acetato de metilo: A (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-
 30 a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (0,20 g, 0,33 mmol, 1 equiv), ácido (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)borónico
 (174 mg, 1,00 mmol, 3 equiv), y Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,033 mmol, 0,1 equiv) se añadió DMF (3,3 ml que habían sido
 desgasificados purgando con nitrógeno durante 10 min). Se añadió Na₂CO₃ (0,33 ml de una disolución acuosa 2 M,
 0,66 mmol, 2 equiv) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la
 reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El
 35 producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-60% acetona en hexano) para
 proporcionar el producto como una espuma amarilla (0,15 g, 69%). LCMS (ESI, M+1): 649,3.

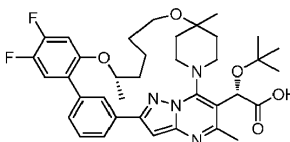
Compuesto intermedio 23



5 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',5'-difluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: A una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',5'-difluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (0,15 g, 0,23 mmol, 1 equiv), (R)-pent-4-en-2-ol (40 mg, 0,46 mmol, 2 equiv), y PPh₃ (0,12 g, 0,46 mmol, 2 equiv) en THF (2,3 ml) se añadió DEAD (0,21 ml de una disolución al 40% en THF, 0,46 mmol, 2 equiv). Después de agitar 18 h, la reacción se concentró a vacío directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-10% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como una espuma blanca (0,12 g, 72%). LCMS (ESI, M+1): 717,35.

10

Ejemplo 2



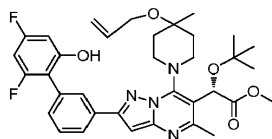
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S)-17,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.16.9.11.0.2.7.0.15.20]tetratriconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',5'-difluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (80 mg, 0,112 mmol, 1 equiv) en DCE (56 ml) se calentó hasta 90 °C. Se añadió el catalizador de Hoyveda Grubbs de 2^a generación (10 mg, 0,017 mmol, 0,15 equiv). La disolución marrón verdosa pálida se agitó durante 5 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el producto bruto se usó como está. LCMS (ESI, M+1): 689,3. Después el residuo se recogió en MeOH (2,4 ml) y se añadió NaBH₄ (14 mg, 0,36 mmol, 5 equiv). Después de agitar 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 3:2:1 MeOH:THF:agua (2,4 ml) y se añadió LiOH (17 mg, 0,726 mmol, 10 equiv). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se purificó por medio de HPLC preparativa para dar el producto deseado (12 mg, 18%), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,63 (br. s., 1H), 4,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 3,31 (br. s., 1H), 2,88 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,97 - 1,43 (m, 10H), 1,16 (br. s., 3H), 1,13 (s, 9H), 1,06 (d, J = 5,5 Hz, 3H); LCMS (ESI, M): 662,3.

15

20

25

Compuesto intermedio 24

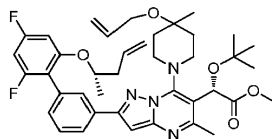


30 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2,4'-difluoro-6'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: A (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (0,129 g, 0,216 mmol, 1 equiv), ácido (3,5-difluoro-2-hidroxifenil)borónico (75 mg, 0,431 mmol, 2 equiv), y Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,022 mmol, 0,1 equiv) se añadió DMF (2,2 ml que habían sido desgasificados purgando con nitrógeno durante 10 min). Se añadió Na₂CO₃ (0,22 ml de una disolución acuosa 2 M, 0,431 mmol, 2 equiv) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-100% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como una espuma amarilla (0,102 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,57 - 6,50 (m, J = 2,5 Hz, 1H), 6,16 - 5,91 (m, 3H), 5,47 - 5,36 (m, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 3H), 4,00 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -110,22 (br. s., 1F), -112,15 (br. s., 1F); LCMS (ESI, M+1): 649,3.

35

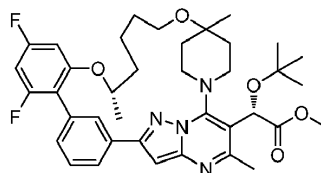
40

Compuesto intermedio 25



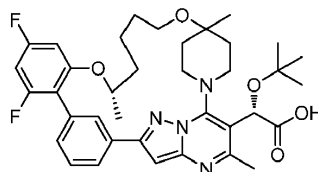
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2',4'-difluoro-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: A una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2',4'-difluoro-6'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (0,102 g, 0,157 mmol, 1 equiv), (R)-pent-4-en-2-ol (0,049 ml, 0,472 mmol, 3 equiv), y PPh₃ (0,82 g, 0,314 mmol, 2 equiv) en THF (1,6 ml) se añadió DIAD (0,061, 0,46 mmol, 2 equiv). Después de agitar 3 h, la reacción se diluyó con EtOAc. La disolución de EtOAc se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-80% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como una película incolora (0,090 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) [nota: 4H de la piperidina no observados] δ 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,61 - 6,50 (m, 2H), 5,99 (dd, J = 11,2, 5,9 Hz, 2H), 5,77 - 5,61 (m, 1H), 5,41 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 1H), 5,05 - 4,96 (m, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 19,2, 7,2 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,36 (br. s., 3H), 1,28 - 1,20 (m, 15H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -110,49 (br. s., 1F), -111,70 (br. s., 1F); LCMS (ESI, M+1): 717,3.

Compuesto intermedio 26



(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo: Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2',4'-difluoro-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (90 mg, 0,126 mmol, 1 equiv) en tolueno (100 ml) se calentó hasta 80 °C. Se añadió el catalizador de Hoyveda Grubbs de 2^a generación (4 mg, 0,006 mmol, 0,05 equiv). La disolución marrón verdosa pálida se agitó durante 2 h y se añadió más catalizador de Hoyveda Grubbs de 2^a generación (4 mg, 0,006 mmol, 0,05 equiv). Después de 1 h, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente. La reacción se cargó directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar el producto (42 mg). LCMS (ESI, M+1): 689,25. El producto así obtenido se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió 10% Pd/C (13 mg, 0,012 mmol, 0,2 equiv). La reacción se puso bajo un globo de H₂. Después de 18 h, la reacción se filtró a través de celite eluyendo con MeOH y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-100% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,038 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 - 8,15 (m, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 4H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 4H), 1,72 - 1,53 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,20 - 1,16 (m, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109,64 (br. s., 1F), -112,06 (s, 1F); LCMS (ESI, M+1): 663,6.

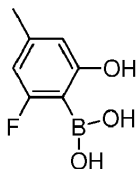
Ejemplo 3



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: A una disolución de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo (46 mg, 0,055 mmol, 1 equiv) en 10:1 MeOH:agua (1,1 ml) se añadió LiOH·H₂O (46 mg, 1,10 mmol, 20 equiv). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar el producto deseado (23 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 - 8,15 (m, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 4H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 4H),

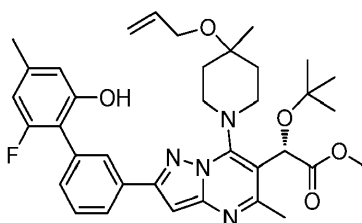
1,72 - 1,53 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,20 - 1,16 (m, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -109,64 (br. s., 1F), -112,06 (s, 1F); LCMS (ESI, M+1): 663,6.

Compuesto intermedio 27



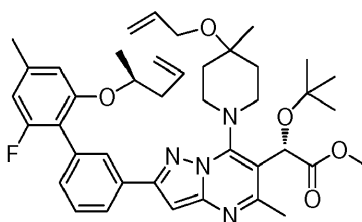
5 Ácido (2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)borónico: Una disolución de ácido (2-fluoro-6-metoxi-4-metilfenil)borónico (1 g, 5,44 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió BBr_3 (1,542 ml, 16,31 mmol). Después la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Después se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener ácido (2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)borónico (650 mg, 100%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,89 - 6,58 (m, 2H), 2,48 - 2,33 (m, 3H).

10 Compuesto intermedio 28



15 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de metilo: Una mezcla de 3-fluoro-5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (103 mg, 0,410 mmol), (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (120 mg, 0,205 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,256 ml, 0,512 mmol) en DMF (1 ml) se sometió a vacío y se rellenó con N_2 por 3 veces. A esta mezcla se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (23,68 mg, 0,020 mmol) y se calentó a 95°C en un tubo de microondas durante 1 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 250 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% acetona/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de metilo (120 mg, 93%) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,08 - 5,85 (m, 2H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 5,12 (br. s., 1H), 4,02 (d, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,27 (s, 9H), 4 protones de piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 631,6.

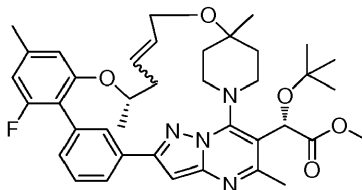
25 Compuesto intermedio 29



30 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-4'-metil-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (120 mg, 0,190 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (49,2 mg, 0,571 mmol), trifetilfosfina (150 mg, 0,571 mmol) y DEAD (99 mg, 0,571 mmol) en THF (2 ml) se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se diluyó con EtOAc. Después se lavó la mezcla con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 120 mg de un aceite amarillo, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-4'-metil-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (95 mg, 57%) como un aceite. LCMS (M+1) = 699,3.

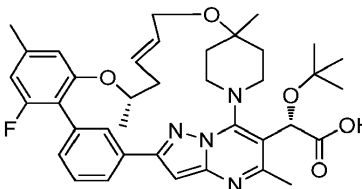
35

Compuesto intermedio 30



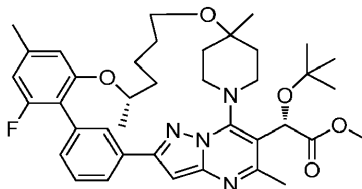
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-4'-metil-6'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (20 mg, 0,029 mmol), cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (1,793 mg, 2,86 μ mol) y yoduro de cobre (I) (5,45 mg, 0,029 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (25 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró para obtener 25 mg de un sólido verde oscuro. El material bruto se purificó después por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24E)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo (15 mg, 78%) como una espuma blanca. El producto es una mezcla de isómeros cis/trans. LCMS (M+1) = 671,3.

Ejemplo 4



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24E)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo (15 mg, 0,022 mmol) y NaOH 1 N (0,112 ml, 0,112 mmol) en MeOH (1 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se enfrió hasta rt, se filtró y se purificó por HPLC prep para aislar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético (7 mg, 46%) como un sólido blanco. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,51 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 6,14 (br. s., 1H), 5,81 - 5,70 (m, 1H), 5,64 (d, J=15,4 Hz, 1H), 4,76 (t, J=11,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 2,01 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,86 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,07 (d, J=5,9 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 657,3.

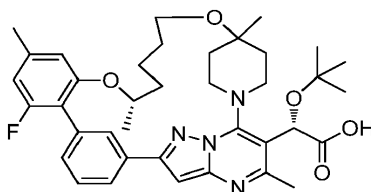
Compuesto intermedio 31



(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo: A una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo (75 mg, 0,112 mmol) y catalizador de Hoveyda-Grubb (10 mg) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH_4 (4,23 mg, 0,112 mmol) 5 veces lentamente durante una hora. Después se agitó a rt durante otra hora. Después la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 80 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo (65 mg, 86%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 - 6,56 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,67 (t, J=11,9 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 3,76 (s, 4H), 3,51 (br. s., 1H), 3,38 (br. s., 1H), 3,20 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,97 (br. s., 3H), 1,85 - 1,46 (m, 7H),

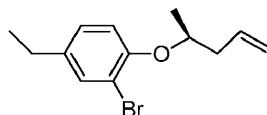
1,28 - 1,24 (m, 12H), 1,17 (d, J=5,9 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 673,3.

Ejemplo 5



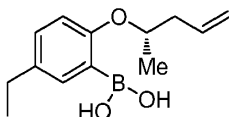
5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,110,14.02,7.015,20]tetratriconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,110,14.02,7.015,20]tetratriconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo (65 mg, 0,097 mmol) y NaOH 1 N (0,483 ml, 0,483 mmol) en MeOH (1 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,110,14.02,7.015,20]tetratriconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (30 mg, 45%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,64 - 6,57 (m, 2H), 6,00 (br. s., 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,55 (br. s., 1H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,51 (br. s., 2H), 3,38 (br. s., 1H), 2,91 (br. s., 1H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12-1,50 (m, 10H), 1,30 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,1 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 659,3.

15 Compuesto intermedio 32



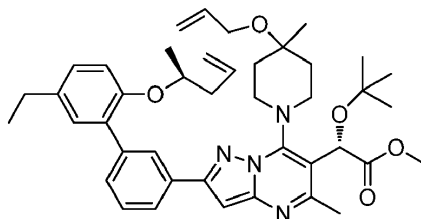
20 (S)-2-Bromo-4-etil-1-(pent-4-en-2-iloxi)benzene: Una mezcla de 2-bromo-4-etilfenol (500 mg, 2,487 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (428 mg, 4,97 mmol), trifeniilfosfina (1,305 mg, 4,97 mmol) y DEAD (866 mg, 4,97 mmol) en THF (20 ml) se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 10% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-bromo-4-etil-1-(pent-4-en-2-iloxi)benzene (500 mg, 75%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,93 (ddt, J=17,1, 10,0, 7,1 Hz, 1H), 5,23 - 5,02 (m, 2H), 4,41 (sxt, J=6,0 Hz, 1H), 2,68 - 2,49 (m, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,23 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 33



25 Ácido (S)-(5-etil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)borónico: Se añadió BuLi 2,5 M (0,178 ml, 0,446 mmol) a una disolución de (S)-2-bromo-4-etil-1-(pent-4-en-2-iloxi)benzene (100 mg, 0,372 mmol) en THF (2 ml) a -78°C. Después de 1 h, se añadió borato de triisopropilo (349 mg, 1,858 mmol). Se calentó la reacción hasta rt y se agitó a rt durante 16 h. La reacción se inactivó con HCl ac. 2 N y se agitó durante 20 min a rt. Después se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para obtener ácido (S)-(5-etil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)borónico como un aceite incoloro (90 mg, 83%). Después se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30 Compuesto intermedio 34

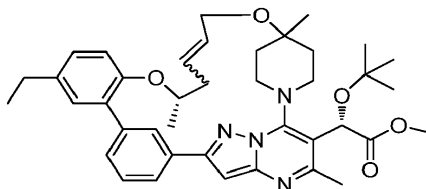


35 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-etil-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una mezcla de ácido (S)-(5-etil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)borónico (70,0 mg, 0,239 mmol), (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (70 mg, 0,120 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,149 ml, 0,299 mmol) en DMF (1 ml) se sometió a vacío y se rellenó con N₂ por 3 veces. A esta mezcla se añadió Pd(Ph₃P)₄ (13,81 mg, 0,012 mmol) y se calentó a 95°C

en un tubo de microondas durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 100 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-etil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (68 mg, 82%) como un sólido blanco. LCMS ($M+1$) = 695,4.

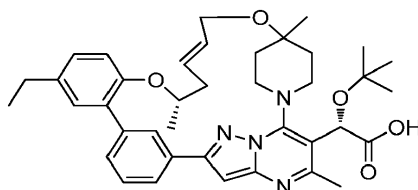
5

Compuesto intermedio 35



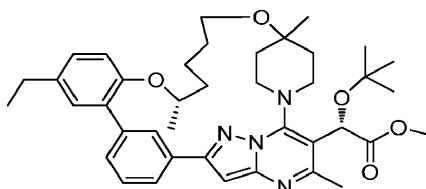
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9,11,0,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de
10 metilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-etil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-
metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (68 mg, 0,098 mmol), cloruro de (1,3-
dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (6,13 mg, 9,79 μmol) y yoduro de cobre(I) (18,64 mg,
0,098 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (90 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró para obtener (2S)-2-(terc-
15 butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]-
tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo (60 mg, 92%) como un sólido
verde oscuro. El producto es una mezcla de isómeros cis/trans. LCMS ($M+1$) = 667,3.

Ejemplo 6



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.
02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-
20 (terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]
tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo (10 mg, 0,015 mmol) y NaOH
1 N (0,075 ml, 0,075 mmol) en MeOH (1 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se enfrió hasta rt, se filtró y se
purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-
25 tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-
3-il]acético (3 mg, 30,6%) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,8$ Hz,
1H), 7,51 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,6$
Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,49 - 6,34 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,69 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,60 - 4,47 (m,
1H), 4,12 - 3,91 (m, 2H), 3,72 (t, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 5H),
30 2,29 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,09 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28 - 1,21 (m,
12H), 1,08 (d, $J=5,9$ Hz, 3H). LCMS ($M+1$) = 653,3.

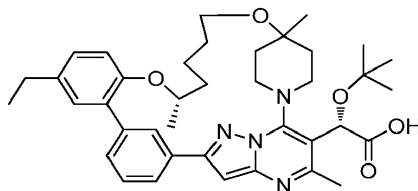
Compuesto intermedio 36



(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.
015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de metilo: A una mezcla de (2S)-2-
35 (terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]
tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato (75 mg, 0,112 mmol) y catalizador de 2^a
Hoveyda-Grubb (10 mg) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH_4 (4,23 mg, 0,112 mmol) 5 veces en una hora. Después se
agitó a rt durante otra hora. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó
40 sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 80 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo
con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-

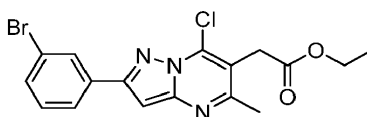
tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo (65 mg, 86%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 - 6,56 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,67 (t, J=11,9 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 3,76 (s, 4H), 3,51 (br. s., 1H), 3,38 (br. s., 1H), 3,20 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,97 (br. s., 3H), 1,85 - 1,46 (m, 7H), 1,28 - 1,24 (m, 12H), 1,17 (d, J=5,9 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 673,3.

Ejemplo 7



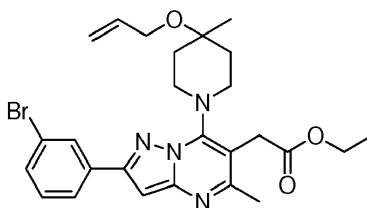
10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetra-
15 triaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de metilo (50 mg, 0,075 mmol) y NaOH 1 N (0,374 ml, 0,374 mmol) en MeOH (1 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
20 [26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (35 mg, 68%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,59 (br. s., 1H), 4,53 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,41 (t, J=12,4 Hz, 1H), 3,52 (t, J=11,6 Hz, 1H), 3,32 (br. s., 2H), 3,23 (br. s., 1H), 2,72 (s, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,95 - 1,75 (m, 3H), 1,60 (br. s., 4H), 1,51 - 1,32 (m, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 15H), 0,99 (d, J=5,8 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 655,4.

Compuesto intermedio 37



25 2-(2-(3-Bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de etilo: Preparado según el procedimiento para el Compuesto intermedio 4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,95 (qd, J=0,8, 7,8 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J=1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,25 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H).

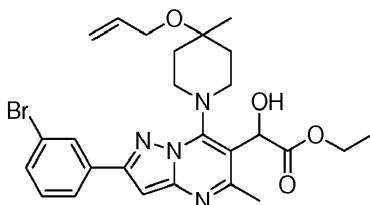
Compuesto intermedio 38



30 2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de etilo (28 g, 68,5 mmol) en DMF (150 ml) se trató con 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina•HCl (14,3 g, 74,6 mmol) y Base de Hunig' (35,9 ml, 206 mmol), y se calentó la mezcla (baño de aceite a 60°C) durante 16 h. En este punto LCMS indica la completación de la reacción. Después se enfrió la mezcla, se diluyó con Et₂O y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Después el residuo se purificó por Biotage (5-50% EtOAc/hexano) para dar
35 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de etilo (32,6 g, 61,8 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite viscoso. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,13 - 5,99 (m, 1H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 5,26 (dd, J=10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,24 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,03 (dt, J=5,2, 1,6 Hz, 2H), 3,82 (br. s, 4H), 3,32 (br. s., 2H), 2,54 (s, 3H), 1,99 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,86 (br. s., 2H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 528,8.

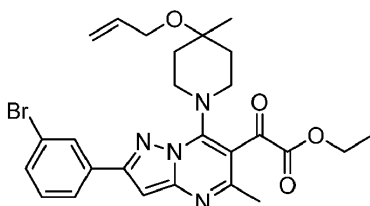
40

Compuesto intermedio 39



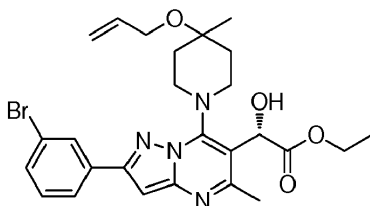
2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo: A una disolución agitada de KHMDS/THF 1M (49,3 ml, 49,3 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una disolución en THF (100 ml) de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de etilo (20 g, 37,9 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una disolución en THF (100 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (12,88 g, 49,3 mmol) y se agitó durante 30 min adicionales a -78 °C. Después, la mezcla de reacción oscura resultante se inactivó con NH₄Cl sat. (50 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por Biotage (5-50% EtOAc/hexano) para dar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (17 g, 31,3 mmol, 82 % de rendimiento) como una espuma blanca. Estaban presentes impurezas por NMR. Se usó como estaba en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,57 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J=17,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,83 (br. s., 2H), 4,35 (dq, J=10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,23 (dq, J=10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,00 (d, J=14,2 Hz, 2H), 1,84 (d, J=13,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,29 - 1,26 (m, 3H). LCMS (M+H) = 545,3.

Compuesto intermedio 40



2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de etilo: A una disolución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (32 g, 58,9 mmol) en DCM seco (500 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (24,97 g, 58,9 mmol). La disolución naranja-roja brillante resultante se agitó durante 90 min. La reacción se inactivó agitando con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (100 ml) y NaHCO₃ sat. (100 ml) durante 25 min para inactivar cualquier reactivo de Dess-Martin sin reaccionar. La mezcla de reacción se vertió en un embudo separador y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los dos componentes orgánicos se lavaron por separado con salmuera, después se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó después por medio de Biotage (5-40%) EtOAc/hexano para dar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de etilo (22,6 g, 41,7 mmol, 70,9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,91 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J=8,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,00 (ddt, J=17,2, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,44 - 5,36 (m, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 2H), 3,98 (dt, J=5,1, 1,5 Hz, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,46 - 1,40 (m, 3H), 1,31 (s, 3H). LCMS (M+H) = 543,3.

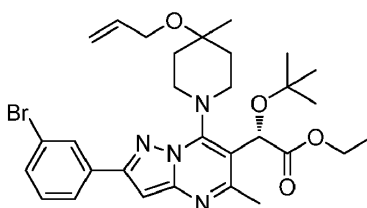
Compuesto intermedio 41



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo: A una disolución amarilla agitada de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de etilo (22 g, 40,6 mmol) en tolueno anhidro (800 ml) se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol/tolueno 1 M (16,25 ml, 16,25 mmol). Se enfrió la mezcla hasta -35 °C y se añadió catecoborano (7,11 ml, 56,9 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta -15 °C y se agitó durante 2 h adicionales. En este punto LCMS indicó aprox. 60% de conversión,

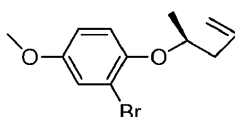
con lo que se enfrió la mezcla hasta -35°C y se añadieron 3,5 ml de catecoborano y se agitó a -15°C durante 2 h. En este punto LCMS indica la compleción de la reacción. Después se diluyó la mezcla con EtOAc (1 l) y Na_2CO_3 sat. (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na_2CO_3 sat (2 X 200 ml) agitando vigorosamente cada vez durante 30 min, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-70% EtOAc/hexano) para dar el (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo deseado (17 g, 31,3 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 - 8,10 (m, 1H), 7,95 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,33 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,10 (dd, $J=10,8, 5,1$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,35 (dq, $J=10,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,23 (dq, $J=10,7, 7,1$ Hz, 1H), 4,03 (dt, $J=5,2, 1,5$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,00 (d, $J=14,5$ Hz, 2H), 1,84 (br. s., 2H), 1,36 (s, 3H), 1,29 - 1,24 (m, 3H). LCMS (M+H) = 543,4.

Compuesto intermedio 42



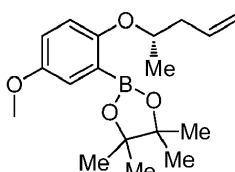
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: A una disolución agitada de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (8,5 g, 15,64 mmol) en DCM (250 ml) y acetato de t-butilo (175 ml) se añadió ácido perclórico (4,03 ml, 46,9 mmol) a rt. Después de 3 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 ml), se inactivó cuidadosamente con NaHCO_3 sat. (50 ml), se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un líquido amarillo. Este se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido en columna de gel de sílice usando (10-50% EtOAc/Hex como eluyente) para dar el (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo deseado (5 g, 8,34 mmol, 53,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. También se recuperaron 3 g del material de partida. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,23 - 8,11 (m, 1H), 7,94 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,10 (br. s., 1H), 6,00 (br. s., 1H), 5,49 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,09 - 1,85 (m, 3H), 1,74 (br. s., 1H), 1,38 (s, 3H), 1,28 - 1,16 (m, 12H). 4 hidrógenos de la piridina ausentes. LCMS (M+H) = 601,5.

Compuesto intermedio 43



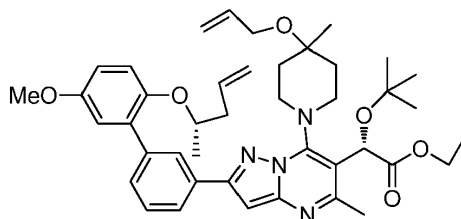
(S)-2-Bromo-4-metoxi-1-(pent-4-en-2-iloxi)benzeno: Una mezcla de 2-bromo-4-metoxifenol (300 mg, 1,478 mmol), (R)-pent-4-en-2-ol (255 mg, 2,96 mmol), trifenilfosfina (775 mg, 2,96 mmol) y DEAD (515 mg, 2,96 mmol) en THF (20 ml) se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 10% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-bromo-4-metoxi-1-(pent-4-en-2-iloxi)benzeno (300 mg, 75%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 5,92 (ddt, $J=17,2, 10,2, 7,1$ Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 2H), 4,32 (sxt, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).

Compuesto intermedio 44



(S)-2-(5-Metoxi-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: A una disolución de (S)-2-bromo-4-metoxi-1-(pent-4-en-2-iloxi)benzeno (180 mg, 0,664 mmol) en THF (2 ml) se añadió BuLi (0,498 ml, 0,797 mmol, 1,6 M en hexano) a -78°C . Después se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,271 ml, 1,328 mmol) y se agitó a -78°C durante 0,5 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta rt y se agitó a rt durante 3 h. Después se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener (S)-2-(5-metoxi-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,25 g, 50% puro, 59%) como un aceite. Se usó después directamente en la siguiente etapa.

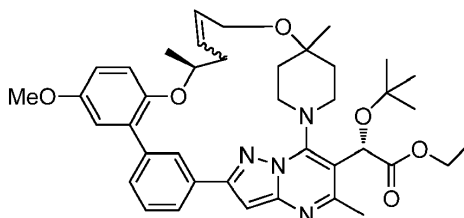
Compuesto intermedio 45



5 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-metoxi-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(5-metoxi-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (106 mg, 0,334 mmol), (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (100 mg, 0,167 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,208 ml, 0,417 mmol) en DMF (1 ml) se sometió a vacío y se rellenó con N₂ por 3 veces. A esta mezcla se añadió Pd(Ph₃P)₄ (19,74 mg, 0,017 mmol) y se calentó a 95°C en un tubo de microondas durante 1 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite, que se purificó por biotage, eluyendo con 25% acetona/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-metoxi-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (81 mg, 68%) como un sólido blanco. LCMS (M+1) = 711,4.

10

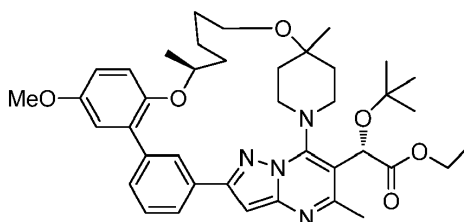
Compuesto intermedio 46



15 (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-metoxi-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (80 mg, 0,113 mmol), cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (7,05 mg, 0,011 mmol) y yoduro de cobre(I) (21,43 mg, 0,113 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (90 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró y se filtró para obtener (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de etilo (75 mg, 98%) como un sólido verde oscuro. El producto es una mezcla de isómeros cis/trans. LCMS (M+1) = 683,3.

20

25 Compuesto intermedio 47

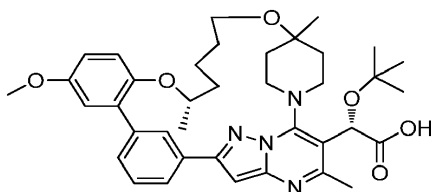


30 (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo: A una disolución de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24Z)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de etilo bruto anterior (60 mg, 0,088 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió NaBH₄ (3,32 mg, 0,088 mmol) cinco veces en una hora. Después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-

35 [26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 83%) como una espuma blanca. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,49 (d, J=7,1 Hz, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 3,28 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,90 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,99 (t, J=10,5 Hz, 3H), 1,87 - 1,47 (m, 7H), 1,28 - 1,22 (m, 15H), 1,14 (d, J=6,1 Hz, 3H).

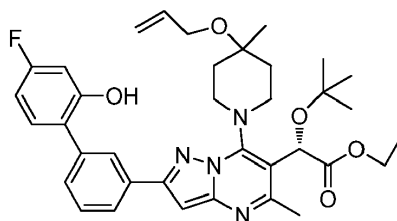
LCMS (M+1) = 685,3.

Ejemplo 8



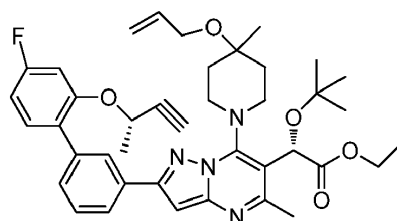
5 Ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,073 mmol) y NaOH 1 N (0,730 ml, 0,730 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se enfrió hasta rt y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(tert-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (30 mg, 59%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,84 (m, 4H), 5,97 (br. s., 1H), 4,67 (t, J=12,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 4H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,39 (d, J=4,6 Hz, 1H), 2,95 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,04 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,84 - 1,44 (m, 7H), 1,31 - 1,24 (m, 12H), 1,14 (d, J=6,1 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 657,3.

15 Compuesto intermedio 48



20 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,334 mmol), ácido (4-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (62,4 mg, 0,400 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,417 ml, 0,834 mmol) en DMF (3 ml) se sometió a vacío y se rellenó con N₂ por 3 veces. A esto se añadió después Pd(Ph₃P)₄ (38,5 mg, 0,033 mmol) y se calentó a 90°C durante 3 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 200 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% acetona/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de etilo (140 mg, 66%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,14 - 5,90 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,40 (dd, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,10 (br. s., 1H), 4,34 - 4,13 (m, 2H), 4,02 (d, J=4,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,12 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,29 - 1,20 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS(M+1) = 631,1.

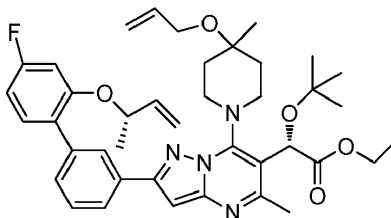
30 Compuesto intermedio 49



35 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de etilo: A una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de etilo (240 mg, 0,381 mmol), (R)-but-3-in-2-ol (53,3 mg, 0,761 mmol) y trifetilfosfina (200 mg, 0,761 mmol) a 0°C en tolueno (5 ml) se añadió DEAD (0,120 ml, 0,761 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(tert-butoxi)acetato de etilo (190 mg, 73%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (dd, J=8,3,

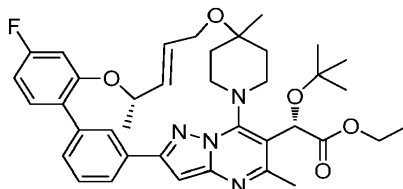
6,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 6,16 - 5,83 (m, 2H), 5,43 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,02 (d, J=4,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,75 (br. s., 1H), 1,41 - 1,35 (m, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 15H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 683,3.

5 Compuesto intermedio 50



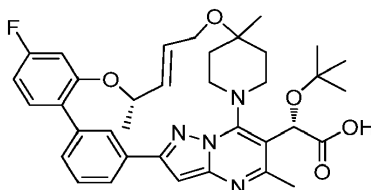
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cobre(I) (6,78 mg, 0,014 mmol), terc-butóxido de sodio (1,337 mg, 0,014 mmol) en THF (2 ml) se agitó a rt durante 0,5 h. Después se añadió a una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (190 mg, 0,278 mmol), polimetilhidrosiloxano (0,01 ml, 0,557 mmol) y 2-metil-1-propanol (0,031 ml, 0,334 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 250 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (140 mg, 73,5%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,14 - 5,93 (m, 2H), 5,88 (ddd, J=17,1, 10,7, 6,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J=18,6 Hz, 1H), 5,26 (d, J=17,3 Hz, 1H), 5,19-5,08 (m, 2H), 4,77 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 4,02 (d, J=4,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 15H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 685,2.

Compuesto intermedio 51



(2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (130 mg, 0,190 mmol), catalizador de Grubbs de 2^a generación (16,12 mg, 0,019 mmol) y yoduro de cobre(I) (36,2 mg, 0,190 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (150 ml) se llevó a reflujo durante 2 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (120 mg, 9 6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 - 6,67 (m, 2H), 6,27 (dd, J=15,6, 7,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,04 - 5,92 (m, 1H), 5,11 - 4,89 (m, 1H), 4,76 (t, J=11,5 Hz, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,18 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,76 (td, J=13,1, 4,6 Hz, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 6H), 1,28 - 1,21 (m, 12H). LCMS (M+1) = 657,2.

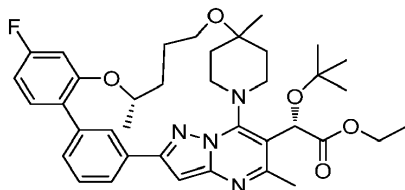
Ejemplo 9



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-

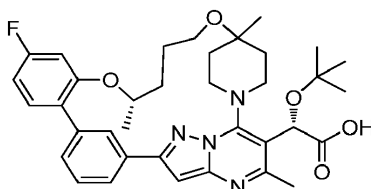
(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (70 mg, 0,107 mmol) y NaOH 1 N (0,533 ml, 0,533 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró y se purificó por columna C18, eluyendo con 85-100% acetonitrilo/agua para aislar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético (60 mg, 85%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (br. s., 1H), 7,78 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,26 (br. s., 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 - 6,60 (m, 2H), 6,28 (dd, J=15,3, 7,3 Hz, 1H), 6,14 - 5,89 (m, 2H), 5,07 - 4,93 (m, 1H), 4,84 (t, J=11,7 Hz, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 3H), 3,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,76 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,99 (t, J=10,9 Hz, 2H), 1,77-1,52 (m, 2H), 1,32 (s, 15H). LCMS (M+1) = 629,2.

Compuesto intermedio 52



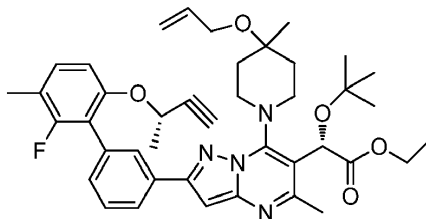
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo: A una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,076 mmol) y catalizador Grubbs II (6,46 mg, 7,61 μmol) en EtOH (2 ml) se añadió borohidruro de sodio (14,40 mg, 0,381 mmol) y se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 50 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (30 mg, 59,8%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 3,83 (t, J=11,2 Hz, 1H), 3,46 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,15 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,82 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,41 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 3H), 1,83 - 1,62 (m, 4H), 1,31 - 1,22 (m, 18H). LCMS (M+1) = 659,2.

Ejemplo 10



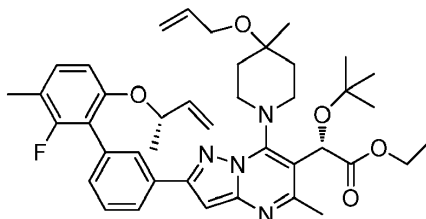
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (27 mg, 0,041 mmol) y NaOH 1 N (0,205 ml, 0,205 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró y se purificó por columna C18, eluida con 50-100% CH₃CN/agua para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (20 mg, 73,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 2H), 6,06 (br. s., 1H), 4,68 (t, J=12,0 Hz, 1H), 4,48 (br. s., 1H), 3,84 (t, J=11,5 Hz, 1H), 3,46 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,37 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,84 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,41 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,78 - 1,48 (m, 4H), 1,39 - 1,25 (m, 15H). LCMS (M+1) = 631,1.

Compuesto intermedio 53



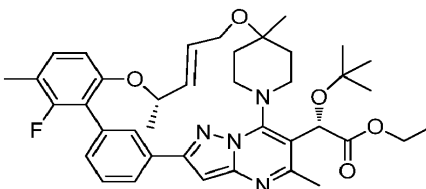
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: A una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,233 mmol), (R)-but-3-in-2-ol (32,6 mg, 0,465 mmol) y trifenilfosfina (122 mg, 0,465 mmol) a 0 °C en tolueno (2 ml) se añadió DEAD (0,074 ml, 0,465 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 93%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 - 8,02 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,16 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,14 - 5,84 (m, 2H), 5,42 (d, J=15,7 Hz, 1H), 5,13 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,75 (qd, J=6,6, 2,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 2H), 4,02 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 2,30 (d, J=1,7 Hz, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,58 (s, 1H), 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,38 (br. s., 3H), 1,28 - 1,21 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 697,3.

15 Compuesto intermedio 54



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(6'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-2'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cobre(I) (5,36 mg, 10,98 μmol) y terc-butóxido de sodio (1,056 mg, 10,98 μmol) en THF (4 ml) se agitó a rt durante 0,5 h. Después se añadió a una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,220 mmol), polimetilhidrosiloxano (26,4 mg, 0,439 mmol) y 2-metil-1-propanol (0,024 ml, 0,264 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 200 mg de un aceite marrón, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(6'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-2'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (140 mg, 93%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,18 - 5,92 (m, 2H), 5,83 (ddd, J=17,1, 10,6, 6,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,22 - 5,05 (m, 3H), 4,62 (quin, J=6,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,03 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,39 (br. s., 3H), 1,33 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 685,6.

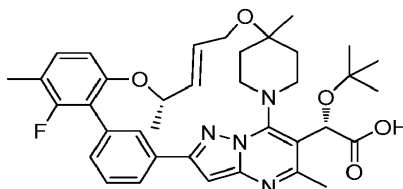
Compuesto intermedio 55



(2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de catalizador de Grubbs de 2ª generación (13,48 mg, 0,016 mmol), yoduro de cobre(I) (30,2 mg, 0,159 mmol) y (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(6'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-2'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (111 mg, 0,159 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (120 ml) se llevó a reflujo durante 2 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-

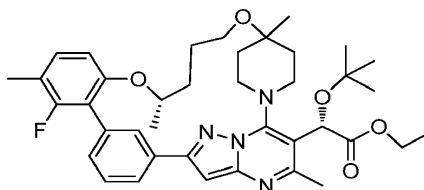
[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (100 mg, 94%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=15,6, 7,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,97 - 5,87 (m, 1H), 5,00 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,79 (t, J=11,5 Hz, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 4,07 - 3,87 (m, 3H), 3,14 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,72 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,26 (d, J=1,7 Hz, 3H), 1,99 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,91 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,75 (td, J=13,0, 4,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 18H). LCMS (M+1) = 671,2.

Ejemplo 11



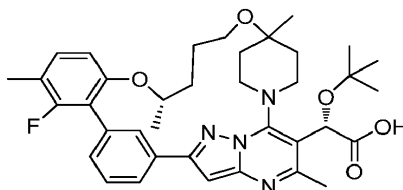
10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9,11,0,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,075 mmol) y NaOH 1 N (0,373 ml, 0,373 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para aislar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético (38 mg, 73%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J=8,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, J=15,6, 7,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 5,03 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J=11,7 Hz, 1H), 3,80 (br. s., 2H), 3,65 (t, J=11,3 Hz, 1H), 3,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,51 (br. s., 1H), 2,49 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,02 (d, J=6,1 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 643,5.

Compuesto intermedio 56



25 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,075 mmol), catalizador de Grubbs II (6,33 mg, 7,45 μmol) y borohidruro de sodio (14,10 mg, 0,373 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a rt durante 1 h. Se diluyó después con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 70 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para obtener (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (37 mg, 73,8%) como un sólido blanco. LCMS (M+1) = 673,1.

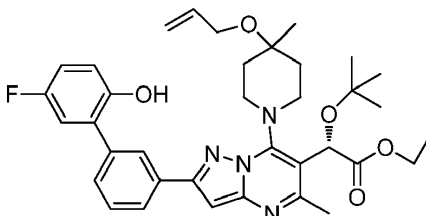
Ejemplo 12



35 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (37 mg, 0,055 mmol) y NaOH 1 N (0,275 ml, 0,275 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-

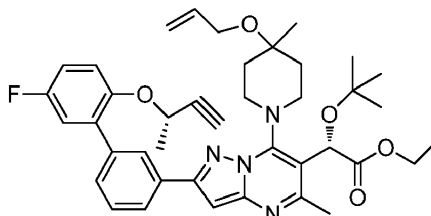
tetraazahexaciclo[25.2.2,16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (10 mg, 26,8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,22 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,59 (br. s., 1H), 4,48 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,60 (t, J=11,6 Hz, 1H), 3,37 (br. s., 1H), 3,31 (br. s., 1H), 3,21 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,61 - 1,46 (m, 3H), 1,20 - 1,15 (m, 12H), 1,14 (d, J=5,9 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 645,5.

Compuesto intermedio 57



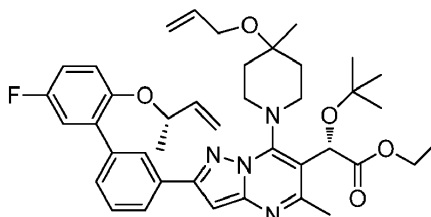
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,334 mmol), 4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (119 mg, 0,500 mmol) y Na₂CO₃ (0,417 ml, 0,834 mmol) en DMF (3 ml) se sometió a vacío y se rellenó con N₂ por 3 veces. A esta mezcla se añadió Pd(Ph₃P)₄ (38,5 mg, 0,033 mmol) y se calentó a 90°C durante 3 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 250 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% acetona/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 95%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,14 - 5,90 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,40 (dd, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,10 (br. s., 1H), 4,34 - 4,13 (m, 2H), 4,02 (d, J=4,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,12 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,29 - 1,20 (m, 12H). 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 631,1.

Compuesto intermedio 58



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: A una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,317 mmol), (R)-but-3-in-2-ol (44,4 mg, 0,634 mmol) y trifetilfosfina (166 mg, 0,634 mmol) a 0°C en tolueno (2 ml) se añadió DEAD (0,100 ml, 0,634 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 69%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,10 - 5,92 (m, 2H), 5,42 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 4,03 (d, J=5,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 1,97 (br. s., 2H), 1,75 (br. s., 1H), 1,61 - 1,56 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,39 (br. s., 3H), 1,30 - 1,21 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 683,2.

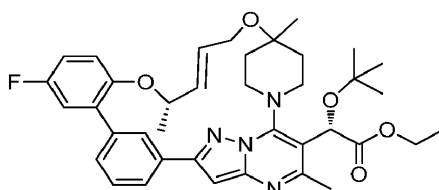
Compuesto intermedio 59



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-

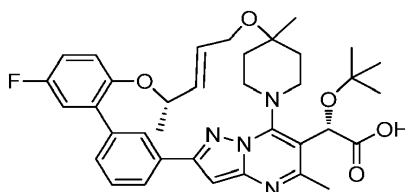
5 a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cobre(I) (5,36 mg, 10,98 μ mol) y terc-butóxido de sodio (1,056 mg, 10,98 μ mol) en THF (4 ml) se agitó a rt durante 0,5 h. Después se añadió a una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,220 mmol),
 10 polimetilhidrosiloxano (26,4 mg, 0,439 mmol) y 2-metil-1-propanol (0,024 ml, 0,264 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 200 mg de un aceite marrón, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (140 mg, 93%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,18 - 5,92 (m, 2H), 5,83 (ddd, J=17,1, 10,6, 6,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,22 - 5,05 (m, 3H), 4,62 (quin, J=6,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,03 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,39 (br. s., 3H), 1,33 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 685,6.

15 Compuesto intermedio 60



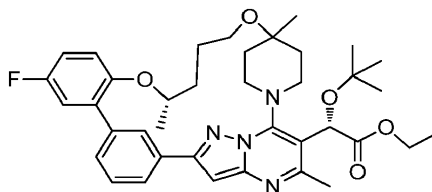
20 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(2S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de catalizador de Grubbs de 2^a generación (17,36 mg, 0,020 mmol), yoduro de cobre(I) (38,9 mg, 0,204 mmol) y (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (140 mg, 0,204 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (150 ml) se llevó a reflujo durante 2 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (90 mg, 67,3%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,28 (dd, J=15,7, 7,3 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,96 (dt, J=15,4, 3,7 Hz, 1H), 5,00 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,09 - 3,92 (m, 3H), 3,17 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,27 - 1,23 (m, 12H). LCMS (M+1) = 657,2.

30 Ejemplo 13



35 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (80 mg, 0,122 mmol) y NaOH 1 N (0,609 ml, 0,122 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para aislar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético (63,9 mg, 79%) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,22 (dd, J=15,4, 8,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J=15,4 Hz, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 5,20 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,67 (t, J=12,1 Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,86 (t, J=12,3 Hz, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,15 (d, J=6,2 Hz, 3H). LCMS (M+1) = 629,3.

Compuesto intermedio 61



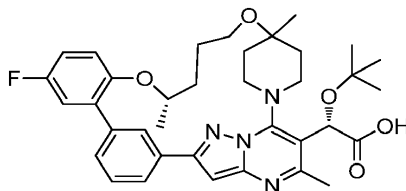
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,076 mmol), catalizador de Grubbs II (6,46 mg, 7,61 μ mol) y borohidruro de sodio (14,40 mg, 0,381 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 70 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para obtener (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-

5 [25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (37 mg, 74%) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,10 (dd, J=9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,63 (t, J=11,5 Hz, 1H), 4,45 (br. s., 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,47 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,82 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 3H), 1,80 - 1,64 (m, 4H), 1,30 - 1,21 (m, 18H). LCMS (M+1) = 659,2.

10

15

Ejemplo 14



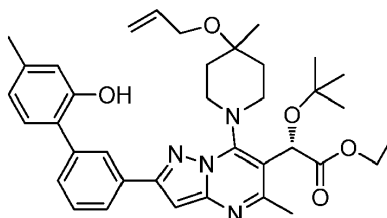
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (27 mg, 0,041 mmol) y NaOH 1 N (0,205 ml, 0,205 mmol) en MeOH (1 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-

20 [25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (22 mg, 81%) como un sólido blanco. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,58 (br. s., 1H), 4,52 (t, J=12,3 Hz, 1H), 4,06-3,35 (m, 4H), 2,71 (br. s., 1H), 2,52 (br. s., 3H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,95 (d, J=12,5 Hz, 2H), 1,80 -1,41 (m, 5H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H). LCMS (M+1) = 631,1.

25

30

Compuesto intermedio 62



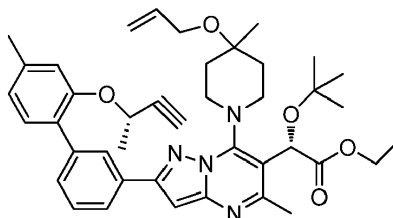
(S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,334 mmol), ácido (2-hidroxi-4-metilfenil)borónico (76 mg, 0,500 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,417 ml, 0,834 mmol) en DMF (3 ml) se sometió a vacío y se rellenoó con N_2 por 3 veces. A esta mezcla se añadió después $Pd(Ph_3P)_4$ (38,5 mg, 0,033 mmol) y se calentó a 90°C durante 3 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 200 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% acetona/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (140 mg, 67%) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,84

35

40

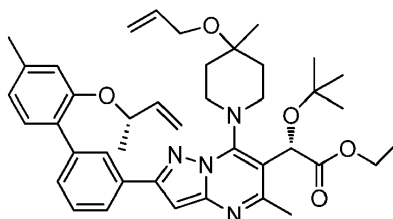
(s, 1H), 6,07 - 5,90 (m, 2H), 5,41 (dd, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,12 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 4,02 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,75 (d, J=7,1 Hz, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,38 (br. s., 3H), 1,31 - 1,22 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 627,3.

Compuesto intermedio 63



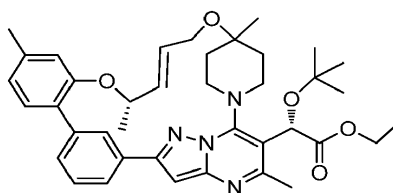
5
 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: A una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (160 mg, 0,255 mmol), (R)-but-3-in-2-ol (35,8 mg, 0,511 mmol) y trifetilfosfina (134 mg, 0,511 mmol) a 0 °C en tolueno (2 ml) se añadió DEAD (0,081 ml, 0,511 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C hasta rt durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (90 mg, 51,9%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,09 - 5,91 (m, 2H), 5,43 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 4,03 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (d, J=2,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14 - 1,90 (m, 3H), 1,74 (br. s., 1H), 1,39 (br. s., 3H), 1,29 - 1,22 (m, 15H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS(M+1) = 679,3.

Compuesto intermedio 64



20
 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cobre (I) (3,59 mg, 7,37 μmol) y terc-butóxido de sodio (0,708 mg, 7,37 μmol) en THF (1 ml) se agitó a rt durante 0,5 h. Después se añadió a una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (100 mg, 0,147 mmol), polimetilhidrosiloxano (17,68 mg, 0,295 mmol) y 2-metil-1-propanol (0,016 ml, 0,177 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 0,11 g de un aceite marrón, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (90 mg, 90%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,13 - 5,95 (m, 2H), 5,95 - 5,83 (m, 1H), 5,42 (d, J=16,9 Hz, 1H), 5,26 - 5,08 (m, 3H), 4,77 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 4,03 (d, J=4,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,11-1,67 (m, 4H), 1,41 - 1,35 (m, 6H), 1,27 - 1,22 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 681,2.

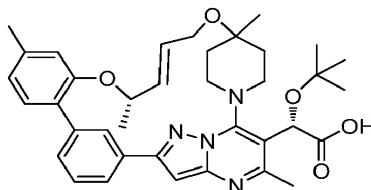
35 Compuesto intermedio 65



(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(2Z,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de catalizador de Grubbs de 2^a generación (11,22 mg, 0,013 mmol), yoduro de cobre (I) (25,2 mg, 0,132 mmol) y (S)-2-

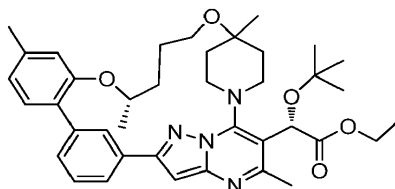
(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-(S)-but-3-en-2-iloxi)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (90 mg, 0,132 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (100 ml) se llevó a reflujo durante 2 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (60 mg, 69,5%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,28 (dd, J=15,4, 7,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,04 - 5,94 (m, 1H), 5,08 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,10 - 3,89 (m, 3H), 3,17 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,73 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,33 - 1,29 (m, 6H), 1,28 - 1,22 (m, 12H). LCMS (M+1) = 653,2.

Ejemplo 15



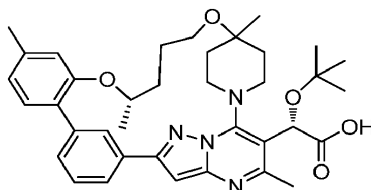
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,077 mmol) y NaOH 1 N (3,06 mg, 0,077 mmol) en MeOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después se enfrió hasta rt, se purificó con HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético (37,5 mg, 78%) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=15,6, 7,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J=15,0 Hz, 1H), 5,80 (br. s., 1H), 5,23 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,66 (t, J=11,9 Hz, 1H), 3,96 (br. s., 2H), 3,74 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,26 (br. s., 1H), 2,60 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (br. s., 1H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,20 - 1,13 (m, 12H). LCMS (M+1) = 625,4.

25 Compuesto intermedio 66



(2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (30 mg, 0,046 mmol), catalizador de Grubbs II (3,90 mg, 4,60 μmol) y borohidruro de sodio (8,69 mg, 0,230 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 50 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para obtener (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (17 mg, 56%) como un sólido blanco. LCMS (M+1) = 655,1.

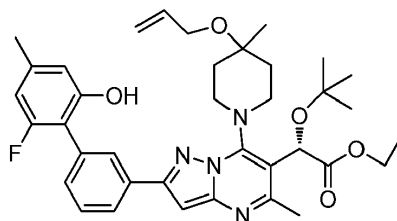
Ejemplo 16



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritia-

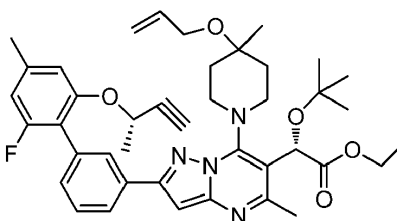
5 aconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato (17 mg, 0,026 mmol) y NaOH 1 N (0,13 ml, 0,13 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (8,3 mg, 51%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,62 (br. s., 1H), 4,50 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,50 - 3,34 (m, 3H), 2,71 (br. s., 1H), 2,52 (br. s., 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,47 (m, 7H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,15 (s, 9H). LCMS (M+1) = 627,3.

Compuesto intermedio 67



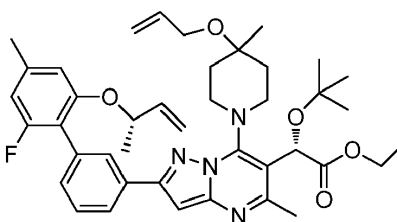
10 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,334 mmol), ácido (2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)borónico (85 mg, 0,500 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,417 ml, 0,834 mmol) en DMF (3 ml) se sometió a vacío y se relleno con N₂ por 3 veces. A esta mezcla se añadió Pd(Ph₃P)₄ (38,5 mg, 0,033 mmol) y se calentó a 90°C durante 3 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 200 mg de un aceite, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% acetona/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de etilo (140 mg, 65%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J=10,3 Hz, 1H), 6,11 - 5,89 (m, 2H), 5,40 (dd, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 5,32 (br. s., 1H), 5,11 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 4,01 (d, J=4,9 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,18 - 1,88 (m, 3H), 1,73 (br. s., 1H), 1,37 (br. s., 3H), 1,29 - 1,22 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 645,1.

Compuesto intermedio 68



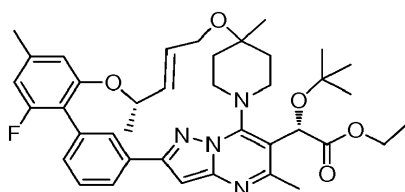
25 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-6'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de etilo: A una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-6'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,310 mmol), (R)-but-3-in-2-ol (43,5 mg, 0,620 mmol) y trifetilfosfina (163 mg, 0,620 mmol) a 0 °C en tolueno (2 ml) se añadió DEAD (0,098 ml, 0,620 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-in-2-iloxi)-6'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de etilo (135 mg, 62,5%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 - 8,00 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,72 (d, J=10,3 Hz, 1H), 6,11 - 5,85 (m, 2H), 5,42 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,02 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (d, J=2,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,51 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,38 (br. s., 3H), 1,31 - 1,20 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS (M+1) = 679,2.

Compuesto intermedio 69



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-6'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de etilo: Una mezcla de cloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]cobre(I) (4,72 mg, 9,69 μ mol) y terc-butóxido de sodio (0,931 mg, 9,69 μ mol) en THF (1 ml) se agitó a rt durante 0,5 h. Después se añadió a una mezcla de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-6'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (135 mg, 0,194 mmol), polimetilhidrosiloxano (23,25 mg, 0,387 mmol) y 2-metil-1-propanol (0,022 ml, 0,232 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 150 mg de un aceite marrón, que se purificó después por biotage, eluyendo con 20% EtOAc/hexano para aislar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-6'-fluoro-4'-metilbifenil-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de etilo (130 mg, 96%) como un sólido blanquecino. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 6,12 - 5,89 (m, 2H), 5,83 (ddd, $J=17,3, 10,6, 5,9$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J=17,1, 1,5$ Hz, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 3H), 4,74 (quin, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,11 - 1,62 (m, 4H), 1,38 (br. s., 3H), 1,33 - 1,29 (m, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 12H), 4 protones de la piperidina estaban ausentes. LCMS ($M+1$) = 699,2.

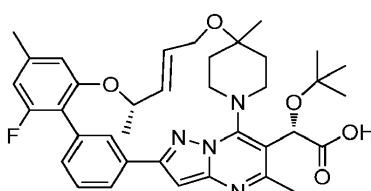
15 Compuesto intermedio 70



(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de catalizador de Grubbs de 2ª generación (15,79 mg, 0,019 mmol), yoduro de cobre(I) (35,4 mg, 0,186 mmol) y (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2'-((S)-but-3-en-2-iloxi)-6'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (130 mg, 0,186 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ (170 ml) se llevó a reflujo durante 2 h. Después se concentró y se purificó por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (90 mg, 72%) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (t, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,70 - 6,52 (m, 2H), 6,20 (dd, $J=15,6, 7,1$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,96 (dt, $J=15,5, 3,9$ Hz, 1H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 4,78 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 3H), 3,15 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 18H). LCMS ($M+1$) = 671,3.

25

30 Ejemplo 17

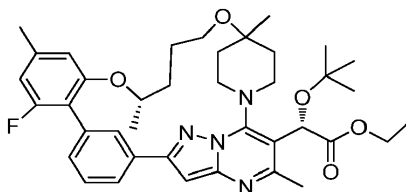


Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,075 mmol) y NaOH 1 N (0,373 ml, 0,373 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se concentró y se purificó por HPLC prep para aislar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético (32,3 mg, 64%) como un sólido blanco. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,71 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 6,16 - 6,08 (m, 1H), 6,04 - 5,97 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 4,67 (t, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,95 (br. s., 2H), 3,72 (t, $J=11,4$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,88 (d, $J=13,2$ Hz, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,13 (d, $J=6,2$ Hz, 3H). LCMS ($M+1$) = 643,3.

35

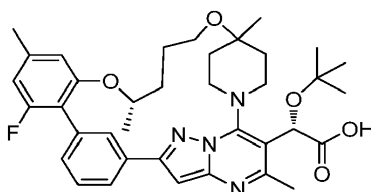
40

Compuesto intermedio 71



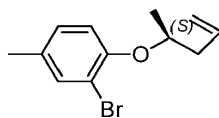
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acetato de etilo (40 mg, 0,060 mmol) y NaBH₄ (2,256 mg, 0,060 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a rt durante 1 h. Después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón, que se purificó después por biotage, eluyendo con 25% EtOAc/hexano para aislar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (40 mg, 100%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,61 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,64 (t, J=11,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,44 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,11 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,80 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (d, J=14,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,62 (m, 7H), 1,29 - 1,21 (m, 18H). LCMS (M+1) = 673,3.

Ejemplo 18



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]ácético: Una mezcla de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acetato de etilo (40 mg, 0,059 mmol) y NaOH 1 N (0,297 ml, 0,297 mmol) en MeOH (2 ml) se llevó a reflujo durante 3 h. Después se filtró y se purificó por HPLC prep para obtener ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]ácético (18 mg, 44,6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (d, J=10,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,64 (br. s., 1H), 4,50 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,58 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,22 (m, 3H), 2,71 (br. s., 1H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 - 1,14 (m, 12H). LCMS (M+1) = 645,5.

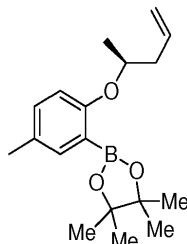
30 Compuesto intermedio 72



(S)-2-Bromo-4-metil-1-(pent-4-en-2-iloxi)benceno: A una disolución de 2-bromo-4-metilfenol (9,68 ml, 80 mmol) y (R)-pent-4-en-2-ol (7,60 g, 88 mmol) en THF (400 ml) se añadió Ph₃P(31,6 g, 120 mmol) seguido de (Z)-diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo (19,05 ml, 120 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml), se lavó con NaOH 1 N (50 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después el residuo se purificó por medio de Biotage (0-10% EtOAc/hexano) para dar (S)-2-bromo-4-metil-1-(pent-4-en-2-iloxi)benceno como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,05 (ddd, J=8,3, 2,1, 0,6 Hz, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 5,93 (ddt, J=17,2, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 5,19 - 5,08 (m, 2H), 4,40 (sxt, J=6,1 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,1 Hz, 3H).

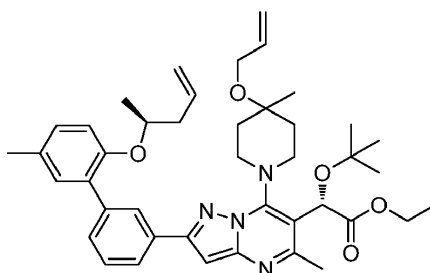
40

Compuesto intermedio 73



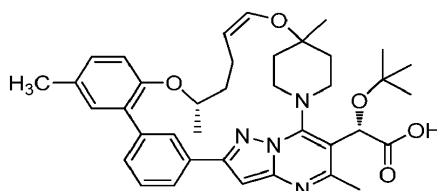
(S)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano: A una disolución de (S)-2-bromo-4-metil-1-(pent-4-en-2-iloxi)benceno (8,75 g, 34,3 mmol) en THF (200 ml) a -78°C se añadió nBuLi, 1,6 M en THF (25,7 ml, 41,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,40 ml, 41,2 mmol). Después de 30 min, se retiró el baño y se dejó calentar la reacción hasta rt. Después de 3 h, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (10 g, 33,1 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto bruto se usó como estaba en la siguiente etapa sin purificación adicional. Por favor nótese que el producto puede ser volátil y no ponerlo a alto vacío durante un periodo de tiempo más largo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,40 (dt, $J=13,9, 6,8$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 303,3.

Compuesto intermedio 74



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5-metil-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una disolución de ((S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (5,1 g, 8,51 mmol), (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (3,86 g, 12,76 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2,0 M (10,63 ml, 21,27 mmol) en DMF (100 ml) se desgasificó durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,688 g, 0,595 mmol) y se continuó la desgasificación durante otros 5 min. Después se calentó la reacción a 90°C durante 3 h. En este punto LCMS indica la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla hasta la temp. ambiente y se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por biotage (0-25% EtOAc/hexano) para dar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (4,5 g, 6,48 mmol, 76 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=8,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,01 (dt, $J=10,4, 5,3$ Hz, 1H), 6,05 (dt, $J=10,4, 5,2$ Hz, 1H), 5,77 (ddt, $J=17,2, 10,2, 7,1$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J=17,7$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 5,06 - 4,97 (m, 2H), 4,37 - 4,14 (m, 4H), 4,03 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (dt, $J=14,0, 6,9$ Hz, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,76 (br. s., 1H), 1,40 (br. s., 3H), 1,28 - 1,26 (m, 10H), 1,24 (t, $J=6,5$ Hz, 6H). 4 hidrógenos de la piperidina ausentes. LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 695,4.

Ejemplo 19

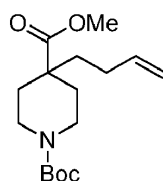


Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S,25Z)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,25-undecaen-3-il]acético: A una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (100 mg, 0,14 mmol) en DCE (100 ml) a temp. ambiente se añadió CuI (27 mg, 0,14

mmol) seguido de cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (9 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla y se concentró para dar un sólido marrón que se trató con NaOH 1 N (0,750 ml, 0,750 mmol) en MeOH (3 ml) a 75°C durante 5 h. Después se enfrió la mezcla y se purificó por HPLC prep para dar ácido

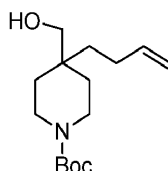
5 (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,25Z)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,25-undecaen-3-il]acético (60
mg, 0,089 mmol, 59,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,89
(d, J=7,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,33 (d, J=6,3
10 Hz, 1H), 5,58 (br. s., 1H), 4,57 - 4,49 (m, 2H), 4,38 (t, J=11,9 Hz, 1H), 3,56 (br. s., 2H), 2,90 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,40 -
2,25 (m, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 4H), 1,85 (br. s., 1H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 9H),
1,08 (d, J=6,1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 639,6.

Compuesto intermedio 75



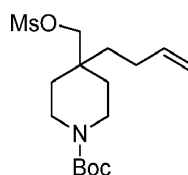
15 4-(But-3-en-1-il)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-metilo: Una mezcla de diisopropilamina (17,57 ml, 123
mmol) y THF (300 ml) se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente una disolución 1,6 M de n-BuLi (77 ml, 123 mmol)
en hexano. La mezcla se agitó durante 15 min, se calentó hasta 0 °C durante 20 min y se volvió a enfriar hasta -78
°C. Se añadió gota a gota piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-metilo (25 g, 103 mmol) en THF (25 ml) y la
mezcla se agitó durante 40 min. Después, se añadió una mezcla de HMPA (17,88 ml, 103 mmol) y 4-bromobut-1-eno
20 (27,7 g, 206 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de calentarla hasta la temp. ambiente y agitar durante 16 h.
Después se añadió NH₄Cl sat. y la mezcla se extrajo con éter (2 X 500 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.
El residuo se purificó por Biotage (0-20% EtOAc/hexano; columna de 300g) para dar 4-(but-3-en-1-il)piperidina-1,4-
dicarboxilato de 1-terc-butil-4-metilo (22 g, 74,0 mmol, 72,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR
25 (500 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,92 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,95-
2,80 (m, 2H), 2,13 (d, J=13,1 Hz, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,58 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,42 - 1,32 (m, 2H). LCMS
(M+H) = 298,2.

Compuesto intermedio 76



30 4-(But-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de 4-(but-3-en-1-il)piperidina-
1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-metilo (21,2 g, 71,3 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se añadió LAH/THF 2 M (35,6 ml,
71,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se agitó a temp. ambiente durante 2 h.
Después se reenfrío la mezcla hasta 0 °C y se añadieron sucesivamente agua (2,7 ml), NaOH 1 N (2,7 ml) y agua (8,2
ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Los sólidos se retiraron por filtración y la pasta se lavó con acetato de etilo. El
filtrado se lavó con agua (2 X 50 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida
35 para dar 4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (16,5 g, 61,3 mmol, 86 %
de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,90 - 5,78 (m, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 1H), 5,01 - 4,86
(m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 4H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,54 - 1,38 (m, 14H).

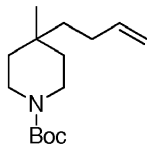
Compuesto intermedio 77



40 4-(But-3-en-1-il)-4-((metilsulfonyl)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Se añadió gota a gota Ms-Cl (5,59
ml, 71,7 mmol) a 0 °C a una disolución agitada de 4-(but-3-en-1-il)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
(16,1 g, 59,8 mmol) TEA (16,66 ml, 120 mmol) y DMAP (0,365 g, 2,99 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) y la mezcla se agitó
a temp. ambiente durante 2 h. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (100 ml), se
secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-40% Hex/EtOAc) para dar 4-(but-3-en-1-

il)-4-(((metilsulfonyl)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (18 g, 51,8 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,88 - 5,75 (m, 1H), 5,11 - 4,90 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,49 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Compuesto intermedio 78

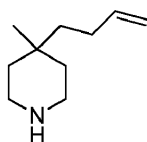


5

4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de 4-(but-3-en-1-il)-4-(((metilsulfonyl)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (17 g, 48,9 mmol) en THF (250 ml) se añadió una disolución 1 M de Superhidruro (98 ml, 98 mmol) en THF y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta la temp. ambiente se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 X 200 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage (0-20% EtOAc/hexano) para dar 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 13,81 mmol, 28,2 % de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,88-5,80 (m, 1H), 5,03 (dq, $J=17,1$, 1,7 Hz, 1H), 4,96 (ddt, $J=10,2$, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,23 (ddd, $J=13,4$, 9,3, 3,8 Hz, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 - 1,22 (m, 6H), 0,96 (s, 3H). LCMS (M+H) = 254,2. También se recuperaron 8 g de material de partida.

10

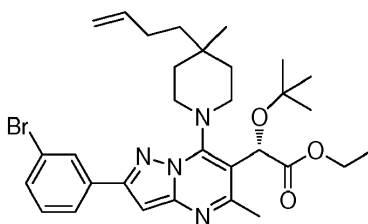
15 Compuesto intermedio 79



4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidina •HCl: Una mezcla de 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 13,81 mmol) y HCl/dioxano 4 M (17,27 ml, 69,1 mmol) se agitó a temp. ambiente durante 3 h. Después se concentró la mezcla y se secó a alto vacío para dar 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina•HCl (2,6 g, 13,70 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,83 (ddt, $J=17,0$, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,05 (dq, $J=17,1$, 1,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,80 (m, 1H), 3,11 - 2,90 (m, 5H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 5H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 3H). LCMS (M+H) = 154,1.

20

Compuesto intermedio 80

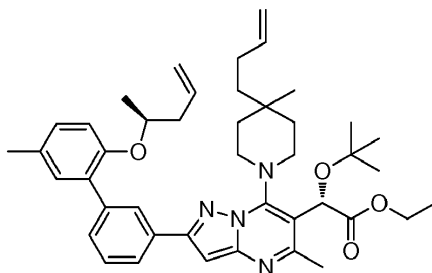


25 (S)-2-(2-(3-Bromofenil)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (1,7 g, 3,54 mmol), 4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidina, HCl (0,872 g, 4,60 mmol), Base de Hunig (1,853 ml, 10,61 mmol) en NMP (20 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla, se diluyó con Et_2O y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Después el residuo se purificó por Biotage (5-30% EtOAc/hexano) para dar (S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (1,9 g, 3,18 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,53 (ddd, $J=7,9$, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 5,12 (d, $J=16,7$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,64 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,55 (dd, $J=12,9$, 3,3 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,26 - 1,22 (m, 3H), 1,18 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de la piperidina ausentes. LCMS (M+2H) = 599,4.

30

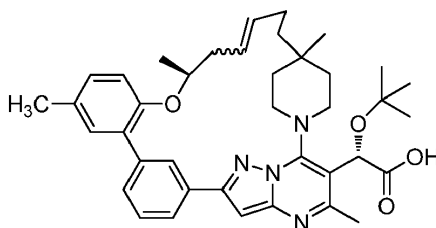
35

Compuesto intermedio 81



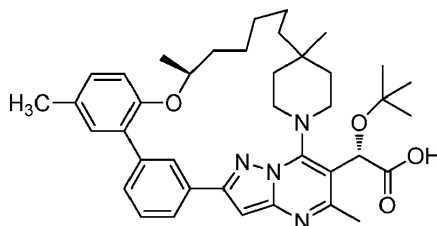
(S)-2-(7-(4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una disolución de ((S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,335 mmol), (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-(pent-4-en-2-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (152 mg, 0,502 mmol) y Na₂CO₃ 2,0 M (0,418 ml, 0,837 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó durante 10 min. Después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (27,1 mg, 0,023 mmol) y se continuó la desgasificación durante otros 5 min. Después se calentó la reacción a 90 °C durante 3 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla hasta la temp. ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por biotage (0-25% EtOAc/hexano) para dar (S)-2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (190 mg, 0,274 mmol, 82 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,95 - 5,75 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,24 - 5,15 (m, 1H), 5,13 - 4,95 (m, 4H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,58 - 2,40 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (dt, J=14,0, 6,9 Hz, 1H), 2,13 (br. s., 2H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,24 - 1,22 (m, 6H), 1,17 (d, J=19,2 Hz, 3H). 4 hidrógenos de la piperidina ausentes. LCMS (M+H) = 694,6.

Ejemplo 20



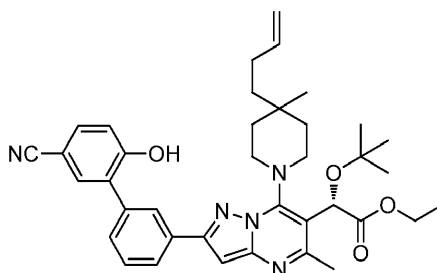
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]ácético: A una disolución de (S)-2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,289 mmol) en DCE (200 ml) a temp. ambiente se añadió CuI (55,0 mg, 0,289 mmol) seguido de cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (18,09 mg, 0,029 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción y una mezcla de isómeros (cis y trans). Después se enfrió la mezcla y se concentró para dar un sólido marrón que se trató con NaOH 1 N (0,301 ml, 0,301 mmol) en MeOH (1 ml) a 75 °C durante 3 h. Después se enfrió la mezcla y se purificó por HPLC prep para dar el isómero 1 (9,4 mg, 0,015 mmol, 24,54 % de rendimiento) que eluyó primero: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 5,52 (br. s., 1H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 4,56 (br. s., 1H), 4,15 (t, J=12,3 Hz, 1H), 3,13 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,76 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,12 (d, J=8,4 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,86 (d, J=10,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,50 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,41 (t, J=11,0 Hz, 1H), 1,25 (t, J=11,2 Hz, 2H), 1,16 (s, 12H), 1,00 (s, 3H). LCMS (M+H) = 637,6 y el isómero 2 (2,2 mg, 3,45 μmol, 5,74 % de rendimiento) que eluyó el segundo: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,87 (br. s., 1H), 5,60 - 5,49 (m, 2H), 4,64 (t, J=12,1 Hz, 1H), 4,42 (br. s., 1H), 3,14 (br. s., 1H), 2,65 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,58 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,49 (t, J=12,7 Hz, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,09 (d, J=5,9 Hz, 3H), 0,92 (s, 3H). LCMS (M+H) = 637,5.

Ejemplo 21



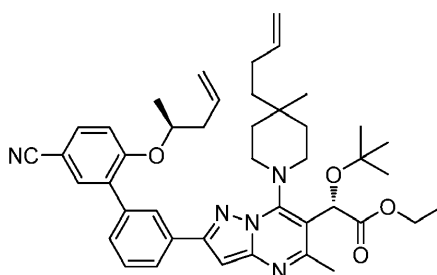
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: A una disolución de ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético (100 mg, 0,157 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C al 10% (16,71 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno en globo durante 5 h. Después la mezcla se filtró y se purificó por HPLC prep para dar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),10,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (16,2 mg, 0,025 mmol, 16,15 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,50 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,88 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 3H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,29 - 1,23 (m, 3H), 1,15 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,99 (s, 3H). LCMS (M+H) = 639,6.

15 Compuesto intermedio 82



(S)-2-(7-(4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una disolución de ((S)-2-(2-(3-bromofenil)-7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (200 mg, 0,335 mmol), ácido (5-ciano-2-hidroxifenil)borónico (82 mg, 0,502 mmol) y Na₂CO₃ 2,0 M (0,418 ml, 0,837 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (27,1 mg, 0,023 mmol) y se continuó la desgasificación durante otros 5 min. Después se calentó la reacción a 90 °C durante 3 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla hasta la temp. ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por biotage (0-45% EtOAc/hexano) para dar (S)-2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,236 mmol, 70,5 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (t, J=1,6 Hz, 1H), 8,08 (dt, J=7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,07 - 6,01 (m, 1H), 5,89 (ddt, J=16,8, 10,3, 6,5 Hz, 1H), 5,08 (d, J=17,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,12 (br. s., 2H), 1,76 (br. s., 1H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,16 (br. s., 3H). 4 hidrógenos de la piperidina ausentes. LCMS (M+H) = 636,6.

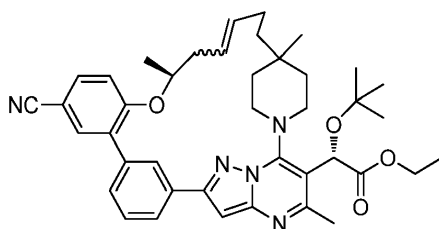
Compuesto intermedio 83



(S)-2-(7-(4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: A una disolución de (S)-2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-

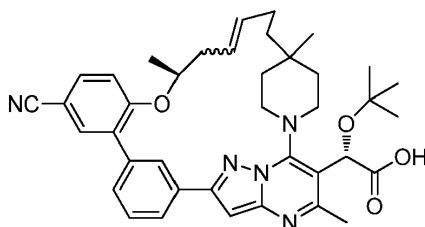
il)-2-(5'-ciano-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,236 mmol) y (R)-pent-4-en-2-ol (61,0 mg, 0,708 mmol) en THF (3 ml) se añadió Ph₃P (186 mg, 0,708 mmol) seguido de DEAD (0,112 ml, 0,708 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después el residuo se purificó por medio de Biotage (0-10% EtOAc/hexano) para dar (S)-2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,213 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,18 (br. s., 1H), 6,09 (s, 1H), 5,88 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,77 (ddt, J=17,4, 9,9, 7,1 Hz, 2H), 5,17 - 5,02 (m, 5H), 4,30-4,08 (m, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,47 (dt, J=13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,36 (dt, J=13,8, 6,7 Hz, 1H), 2,21 (br. s., 1H), 2,13 (br. s., 2H), 1,75 (br. s., 1H), 1,64 (t, J=5,4 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3H) 4 hidrógenos de la piperidina ausentes. LCMS (M+H) = 704,6.

Compuesto intermedio 84



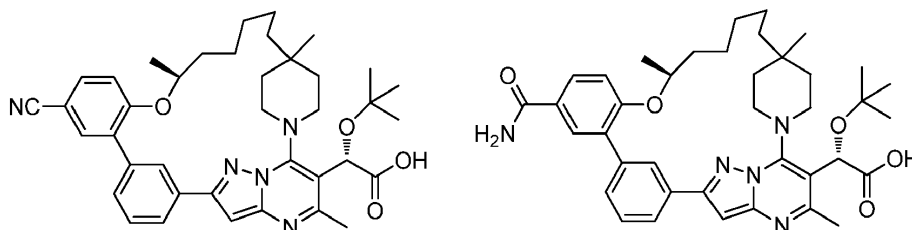
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de etilo: A una disolución de (S)-2-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(5'-ciano-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (150 mg, 0,213 mmol) en DCE (150 ml) a temp. ambiente se añadió CuI (40,6 mg, 0,213 mmol) seguido de cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (13,35 mg, 0,021 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 3 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después la mezcla se enfrió hasta la temp. ambiente, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón (mezcla de isómeros cis y trans) que se usó como estaba en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H) = 676,6.

Ejemplo 22



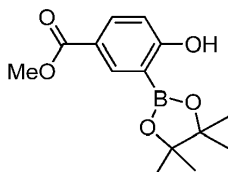
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético: A una disolución de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acetato de etilo (40 mg, 0,059 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió MeONa al 25% en peso en metanol (0,054 ml, 0,237 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. En este punto LCMS indicó una conversión completa en éster metílico. Después se añadió LiOH 1 M (0,355 ml, 0,355 mmol) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después se enfrió la mezcla y se purificó por HPLC prep para dar el isómero 1 que eluyó primero (8 mg, 0,012 mmol, 20,87 % de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,56 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,71 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,48 - 5,32 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,10 (t, J=12,5 Hz, 1H), 3,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,77 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,14 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,44 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,26 (d, J=5,5 Hz, 3H), 1,16 (d, J=7,7 Hz, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (s, 3H). LCMS (M+H) = 648,5. Isómero 2 que eluyó en segundo lugar (12,4 mg, 0,019 mmol, 32,3 % de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,60 - 5,41 (m, 2H), 4,73 - 4,55 (m, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 4H), 2,85 (q, J=6,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,47 (q, J=13,1 Hz, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,91 (s, 3H). LCMS (M+H) = 648,5.

Ejemplos 23 y 24



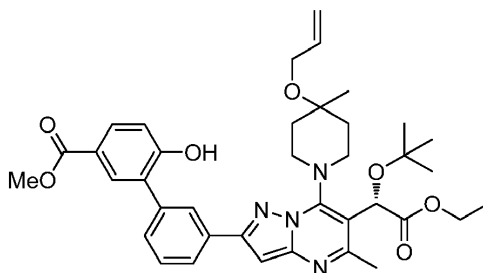
- 5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético y ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-carbamoil-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético: A una disolución de ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético (80 mg, 0,123 mmol) en MeOH (2 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió Pd/C al 10% (13,14 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno en globo durante 3 h.
- 10 Después se filtró la mezcla a través de celite y se purificó por HPLC para dar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-ciano-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético que eluyó en segundo lugar (27,5 mg, 0,042 mmol, 34,3 % de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,56 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 4,74 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,38 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,75 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,51 (m, 4H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,38 (br. s., 3H), 1,34 - 1,25 (m, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,14 (d, J=5,5 Hz, 3H), 0,92 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 650,5 y ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-carbamoil-4,22,28-trimetil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetratríaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético que eluyó en primer lugar (6,4 mg, 9,58 μmol, 7,76 % de rendimiento). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,56 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,18 (br. s., 1H), 7,12 (s, 1H), 5,76 (br. s., 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,40 (t, J=11,7 Hz, 1H), 3,58 - 3,38 (m, 1H), 2,81 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,71-1,55 (m, 8H), 1,49 - 1,32 (m, 7H), 1,18 (s, 9H), 1,14 (d, J=5,5 Hz, 3H), 0,93 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 668,6.

Compuesto intermedio 85



- 25 4-Hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo: Una mezcla de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (3 g, 12,98 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,59 g, 26,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,360 g, 0,649 mmol) y KOAc (3,82 g, 39,0 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se iróció con N₂ durante 15 min. Después, se añadió complejo de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) CH₂Cl₂ (0,530 g, 0,649 mmol), se róció durante 5 min adicionales y se calentó a 85 °C durante 16 h. Después se enfrió, se diluyó con Et₂O (250 ml), se lavó con agua (4 X 50 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar una pasta marrón que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (5-25% EtOAc/hexano) para dar 4-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,2 g, 4,31 mmol, 33,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,41 (s, 12H).

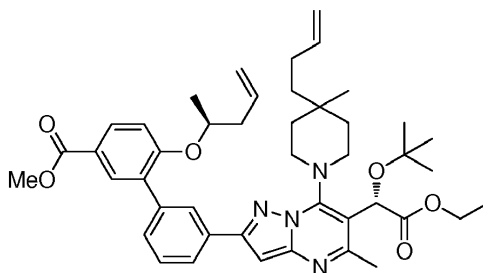
35 Compuesto intermedio 86



- (S)-3'-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo: Una disolución de ((S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(3-

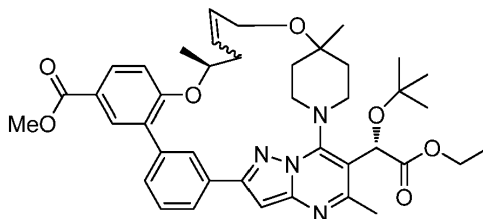
bromofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (500 mg, 0,834 mmol), 4-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (348 mg, 1,251 mmol) y Na₂CO₃ 2,0 M (1.042 ml, 2.085 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (67,5 mg, 0,058 mmol) y se continuó la desgasificación durante otros 5 min. Después se calentó la reacción a 90 °C durante 3 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla hasta la temp. ambiente y se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por biotage (0-25% EtOAc/hexano) para dar (S)-3'-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (480 mg, 0,716 mmol, 86 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,12 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,88 (br. s., 1H), 6,07 - 5,85 (m, 2H), 5,45 - 5,34 (m, 1H), 5,11 (br. s., 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 4,01 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,74 (br. s., 1H), 1,63 (br. s., 3H), 1,39 - 1,32 (m, 3H), 1,28 - 1,25 (m, 15H). LCMS (M+H) = 671,6.

Compuesto intermedio 87



3'-(7-(4-(But-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-((S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo: A una disolución de (S)-3'-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (480 mg, 0,718 mmol) y (R)-pent-4-en-2-ol (185 mg, 2,153 mmol) en THF (8 ml) se añadió Ph₃P (565 mg, 2,153 mmol) seguido de DEAD (0,341 ml, 2,153 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. Después se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con éter (50 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por medio de Biotage (0-20% EtOAc/hexano) para dar 3'-(7-(4-(but-3-en-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-6-((S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (450 mg, 0,611 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,56 (br. s., 1H), 7,51 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 6,05 - 5,95 (m, 1H), 5,85 - 5,73 (m, 2H), 5,41 (dd, J=17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,17 - 5,02 (m, 4H), 4,59 (sxt, J=6,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 4H), 4,02 (d, J=4,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (br. s., 2H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,20 (br. s., 1H), 2,04 (d, J=15,4 Hz, 2H), 1,75 (br. s., 1H), 1,35 - 1,32 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 15H), 1,21 - 1,15 (m, 3H). LCMS (M+H) = 737,6.

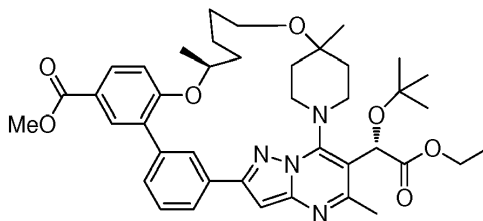
Compuesto intermedio 88



(22S)-3-[(1S)-1-(terc-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxo-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-17-carboxilato de metilo: A una disolución de 3'-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-6-((S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (450 mg, 0,609 mmol) en DCE (400 ml) a temp. ambiente se añadió CuI (116 mg, 0,609 mmol) seguido de cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(2-isopropoxibenciliden)rutenio(VI) (38,2 mg, 0,061 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después se enfrió la mezcla hasta la temp. ambiente, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón que se purificó por biotage (5-30% EtOAc/hexano) para dar (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxo-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-17-carboxilato de metilo (360 mg, 0,506 mmol, 83 % de rendimiento) como una mezcla aprox. 1:4 de isómero cis y trans. Se transcribió el isómero principal ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,95 (br. s., 1H), 6,44 - 6,30 (m, 1H), 5,94 (br. s., 1H), 5,68 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,89 (t, J=11,5 Hz, 1H), 4,63 (t, J=6,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 3H), 3,99 (br. s., 2H), 3,92 - 3,90 (m, 3H), 3,75 (t, J=11,4 Hz,

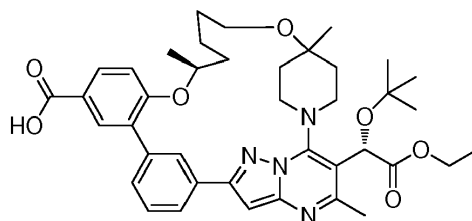
1H), 3,23 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (br. s., 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,27 - 1,22 (m, 12H), 1,21 - 1,16 (m, 3H). LCMS (M+H) = 711,6.

Compuesto intermedio 89



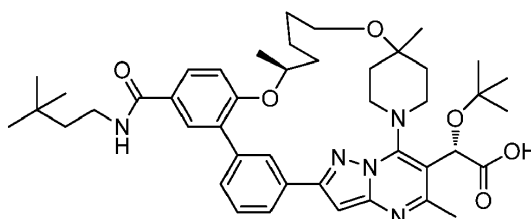
- 5 (22S)-3-[(1S)-1-(terc-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-17-carboxilato de metilo: A una disolución de (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
- 10 [26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-17-carboxilato (360 mg, 0,506 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió Pd/C al 10% (37,7 mg, 0,035 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno en globo durante 3 h. En este punto LCMS indicó la compleción de la reacción. Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con acetato de etilo. Después el filtrado se concentró para dar (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-
- 15 tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-17-carboxilato de metilo (350 mg, 0,466 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,84 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,94 (br. s., 1H), 5,88 (br. s., 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (t, $J=12,0$ Hz, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,31 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,00 (d, $J=12,0$ Hz, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,62 (m, 2H), 1,30 - 1,27 (m, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 15H). LCMS (M+H) = 713,6.

20 Compuesto intermedio 90



- 25 Ácido (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,11,0,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-17-carboxílico: A una disolución de (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,
- 30 9,110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-17-carboxilato de metilo (340 mg, 0,477 mmol) en EtOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió NaOH 1 N (0,525 ml, 0,525 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 16 h. Después la mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep para dar ácido (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9,
- 35 110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-17-carboxílico (35 mg, 0,048 mmol, 9,98 % de rendimiento) que eluyó en tercer lugar en HPLC: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,85 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,90 (br. s., 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,63 (t, $J=12,0$ Hz, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,79 (t, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,30 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 2,92 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,00 (d, $J=13,2$ Hz, 3H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 3H), 1,28 (d, $J=4,6$ Hz, 6H), 1,26 - 1,23 (m, 12H). LCMS (M+H) = 699,5.

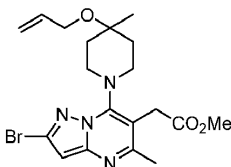
Ejemplo 25



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-[(3,3-dimetilbutil)carbamoi]l]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexa-

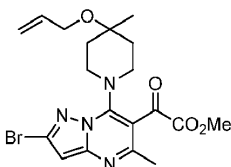
ciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il)acético: A una disolución de ácido (22S)-3-[(1S)-1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraaza-hexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-17-carboxílico (12 mg, 0,017 mmol) y 3,3-dimetilbutan-1-amina (3,48 mg, 0,034 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió DIEA (0,015 ml, 0,086 mmol) seguido de HATU (13,06 mg, 0,034 mmol) y DMAP (0,210 mg, 1,717 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 3 h. Después se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con éter (10 ml), se lavó con salmuera (2 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se trató después con NaOH 1 N (0,086 ml, 0,086 mmol) en MeOH (0,5 ml) a 70 °C durante 3 h. Después se enfrió la mezcla y se purificó por HPLC prep para dar ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-[(3,3-dimetilbutil)carbamoil]-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético (4,8 mg, 6,37 μ mol, 37,1 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,32 (t, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,56 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,64 (br. s., 1H), 4,76 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,42-3,19 (m, 4H), 2,80 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,73 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 1,68 (br. s., 2H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,45 (t, $J=7,9$ Hz, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,11 (d, $J=5,9$ Hz, 3H), 0,93 (s, 9H). 4 hidrógenos de la piperidina ausentes. LCMS (M+H) = 754,6.

Compuesto intermedio 91



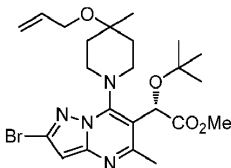
2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo: Una disolución de 2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (preparado según el procedimiento para el Compuesto intermedio 4 partiendo de 3-bromo-1H-pirazol-5-amina, 13,4 g, 41,9 mmol, 1 equiv), 4-(aliloxi)-4-metilpiperidina (7,16 g, 46,1 mmol, 1,1 equiv) y DIEA (17,6 ml, 101 mmol, 2,4 equiv) en DMF (84 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después la reacción se añadió a agua y se extrajo con éter (x2). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice de desarrollo rápido (0-50% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (17,7 g, 97%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,52 (s, 1H), 6,02 (ddt, $J = 17,2, 10,4, 5,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,22 (dq, $J = 10,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,99 (dt, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,79 - 3,76 (m, 2H), 3,70 - 3,56 (m, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,33 (br. s., 2H), 2,50 (s, 3H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,32 (s, 3H). LCMS (M+1) = 437,20.

Compuesto intermedio 92



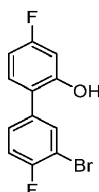
2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo: Una disolución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (17,7 g, 40,5 mmol, 1 equiv) en THF (200 ml) se enfrió hasta -78 °C (IPA/ CO_2). Se añadió gota a gota KHMDs (72 ml de una disolución 0,91 M en THF, 64,9 mmol, 1,6 equiv) durante ~2 min. La reacción se volvió de color naranja intenso. Después de 30 min, se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (15,9 g, 60,8 mmol, 1,2 equiv) en una única porción. La reacción se oscureció significativamente. Después de 30 min, la reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con éter (x2). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón. Este se recogió en DCM (200 ml) y periodinano de Dess-Martin (20,6 g, 48,6 mmol, 1,2 equiv). Después de 30 min, la reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice de desarrollo rápido (0-50% EtOAc/hex) para proporcionar 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (9,2 g, 50%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,55 (s, 1H), 6,07 - 5,87 (m, 1H), 5,38 (dq, $J = 17,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,20 (dq, $J = 10,4, 1,6$ Hz, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 5H), 3,69 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 4H), 1,28 (s, 3H). LCMS (M+1) = 450,95.

Compuesto intermedio 93



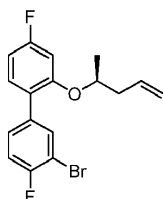
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una disolución de 2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (9,20 g, 20,3 mmol, 1 equiv) y (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (12,2 ml de una disolución 1 M en tolueno, 12,2 mmol, 0,6 equiv) en tolueno (200 ml) se enfrió hasta -25 °C (MeCN/CO₂). Después se añadió catecolborano (6,8 ml de una disolución al 50% en tolueno, 28,4 mmol, 1,4 equiv) y la temperatura fue mantenida entre -15 °C y -25 °C durante 18 h. En este punto, se añadieron más (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (4 ml de una disolución 1 M en tolueno, 4 mmol, 0,2 equiv) y catecolborano (3 ml de una disolución al 50% en tolueno, 12,5 mmol, 0,6 equiv). Después la reacción se agitó durante 4 h adicionales. Después la reacción se inactivó con K₂CO₃ acuoso al 10% (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se retiró del baño de enfriamiento. Después de agitar 45 min, la mezcla se añadió a agua y se extrajo con éter (x4). Los extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto como una espuma amarilla. Esta se recogió en DCM (50 ml) y tBuOAc (150 ml). A esta disolución se añadió ácido perclórico al 70% (3,7 ml, 60,9 mmol, 3 equiv) para dar una disolución naranja turbia. Después de agitar 3 h, la reacción se añadió cuidadosamente a bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Los extractos de DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice de desarrollo rápido (0-100% EtOAc/hex) para proporcionar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (3,56 g, 34%)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,54 (s, 1H), 6,09 - 5,97 (m, 1H), 5,83 (br. s., 1H), 5,48 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,50 - 3,00 (m muy ancho, 4H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). LCMS (M+1) = 509,09. Y (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo recuperado (4,53 g, 49%).¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (s, 1H), 6,12 - 5,97 (m, 1H), 5,56 - 5,47 (m, 2H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,50 - 3,00 (m muy ancho, 4H), 4,00 (dt, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,80 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H). LCMS (M+1) = 453,00.

Compuesto intermedio 94



3'-Bromo-4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol: A una disolución de ácido (4-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (500 mg, 3,21 mmol, 1 equiv), Pd(Ph₃P)₄ (371 mg, 0,321 mmol, 1 equiv) y 2-bromo-1-fluoro-4-yodobenceno (965 mg, 3,21 mmol, 1 equiv) en DMF (16 ml) se añadió Na₂CO₃ 2 M (4,8 ml, 9,62 mmol, 3 equiv). La reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-30% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto (0,90 g, 98%).¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,4, 4,6, 2,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,77 - 6,68 (m, 2H).

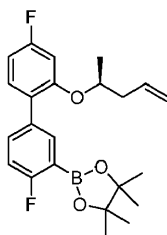
Compuesto intermedio 95



(S)-3'-Bromo-4,4'-difluoro-2-(pent-4-en-2-ilo)-1,1'-bifenilo: A una disolución de 3'-bromo-4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (0,58 g, 2,02 mmol, 1 equiv), (R)-pent-4-en-2-ol (0,35 mg, 4,03 mmol, 2 equiv), y PPh₃ (1,06 g, 4,03 mmol, 2 equiv) en THF (7 ml) se añadió DEAD (1,84 ml de una disolución al 40% en tolueno, 4,03 mmol, 2 equiv). Después de 18 h, la disolución se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-10% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto (0,62 g, 87%).¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,5, 4,8, 2,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 5,86 - 5,70 (m,

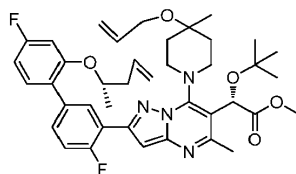
1H), 5,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 2,49 - 2,27 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Compuesto intermedio 96



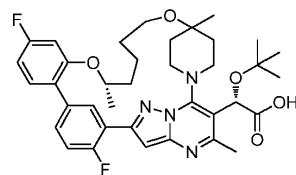
5 (S)-2-(4,4'-Difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Una disolución de (S)-3'-bromo-4,4'-difluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)-1,1'-bifenilo (0,62 g, 1,76 mmol, 1 equiv), KOAc (345 mg, 3,51 mmol, 2 equiv), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (669 mg, 2,63 mmol, 1,5 equiv), y PdCl₂(dppf) (143 mg, 0,176 mmol, 0,1 equiv) en dioxano (7 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El producto
10 bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-30% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como una película incolora (0,42 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, $J = 5,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,61 - 7,41 (m, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 5,13 - 5,02 (m, 2H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 2,52 - 2,24 (m, 2H), 1,37 (s, 8H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H).

Compuesto intermedio 97



15 (S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,4'-difluoro-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (250 mg, 0,491 mmol, 1 equiv), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,049 mmol, 0,1 equiv), (S)-2-(4,4'-difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,287 g, 0,716 mmol, 1,5 equiv), y K₃PO₄ 2 M (0,74 ml, 1,472 mmol, 3 equiv) en DMF (5 ml) se calentó
20 a 90°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. El EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-100% EtOAc en hexano) para dar el producto (140 mg, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI, M+1): 703,3.

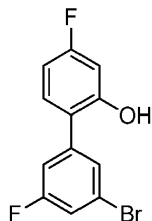
Ejemplo 26



25 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-((2S)-11,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.16,9.110.14.02.7.015.20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il)acético: Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,4'-difluoro-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (140 mg, 0,199 mmol, 1 equiv) en DCE (100 ml) se calentó hasta 90
30 °C. Se añadió el catalizador de Hoyveda Grubbs de 2ª generación (19 mg, 0,030 mmol, 0,15 equiv). Después de 5 h, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto (130 mg). El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió NaBH₄ (36 mg, 0,963 mmol, 5 equiv). Después de 1 h, se añadió más NaBH₄ (36 mg, 0,963 mmol, 5 equiv). Después de 30 min, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en MeOH:agua
35 10:1 (2 ml) y se añadió LiOH (46 mg, 1,927 mmol, 10 equiv). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se purificó por medio de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80% B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo: 20 ml/min. Se aisló el producto (27 mg, 21%). ¹H NMR (500
40 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,30 (br. s., 1H), 4,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,24 (t,

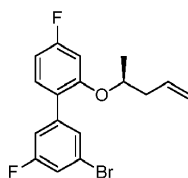
$J = 11,7$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,05 (br. s., 1H), 2,94 (br. s., 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,66 - 1,04 (m, 10H), 0,82 (s, 12H), 0,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H); LCMS (ESI, M): 662,3.

Compuesto intermedio 98



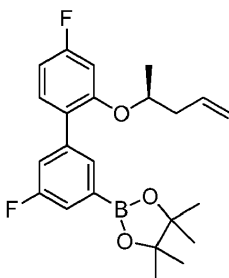
- 5 3'-Bromo-4,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol: A una disolución de ácido (4-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (500 mg, 3,21 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (371 mg, 0,321 mmol, 0,1 equiv) y 1-bromo-3-fluoro-5-yodobenceno (965 mg, 3,21 mmol, 1 equiv) en DMF (16 ml) se añadió Na₂CO₃ 2 M (4,0 ml, 8,02 mmol, 2,5 equiv). La reacción se calentó a 110 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido
- 10 (0-30% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto (0,38 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 3H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 5,24 (s, 1H).

Compuesto intermedio 99



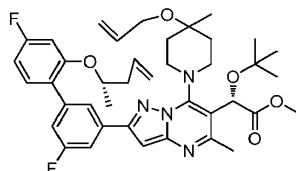
- 15 (S)-3'-Bromo-4,5'-difluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)-1,1'-bifenilo: A una disolución de 3'-bromo-4,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (0,42 g, 1,473 mmol, 1 equiv), (R)-pent-4-en-2-ol (254 mg, 2,95 mmol, 2 equiv), y PPh₃ (0,77 g, 2,95 mmol, 2 equiv) en THF (5 ml) se añadió DEAD (1,34 ml de una disolución al 40% en tolueno, 2,95 mmol, 2 equiv). Después de 18 h, la disolución se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-10% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto (0,42 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,75 - 6,67 (m, 2H), 5,85 - 5,70 (m, 1H), 5,18 - 5,04 (m, 2H), 4,41 (quin, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,50 - 2,27 (m, 2H),
- 20 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Compuesto intermedio 100



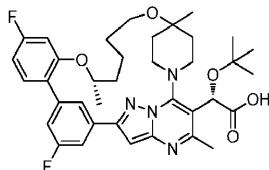
- 25 (S)-2-(4',5'-Difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Una disolución de (S)-3'-bromo-4,5'-difluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)-1,1'-bifenilo (0,42 g, 1,189 mmol, 1 equiv), KOAc (233 mg, 2,378 mmol, 2 equiv), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (453 mg, 2,378 mmol, 1,5 equiv), y PdCl₂(dppf) (97 mg, 0,119 mmol, 0,1 equiv) en dioxano (7 ml) se calentó hasta 85 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-30% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como una película incolora (0,25 g, 62%).

- 30 Compuesto intermedio 101



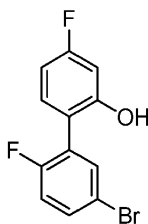
(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',5-difluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (250 mg, 0,491 mmol, 1 equiv), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,049 mmol, 0,1 equiv), (S)-2-(4',5-difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,295 g, 0,736 mmol, 1,5 equiv), y K₃PO₄ 2 M (0,74 ml, 1,472 mmol, 3 equiv) en DMF (5 ml) se calentó a 90°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. El EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-100% EtOAc en hexano) para dar el producto (200 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI, M+1): 703,3.

10 Ejemplo 27



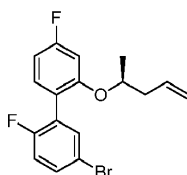
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-12,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2,6,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético. Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',5-difluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (200 mg, 0,285 mmol, 1 equiv) en DCE (140 ml) se calentó hasta 90 °C. Se añadió el catalizador de Hoyveda Grubbs de 2ª generación (4 mg, 0,006 mmol, 0,05 equiv). La disolución marrón verdosa pálida se agitó durante 2 h y se añadió más catalizador de Hoyveda Grubbs de 2ª generación (27 mg, 0,043 mmol, 0,15 equiv). Después de 5 h, se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió Pd/C al 10% (24 mg, 0,022 mmol, 0,1 equiv). La reacción se puso bajo un globo de H₂ y se agitó 2 h. Tras la compleción, la reacción se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadió LiOH (53 mg, 2,223 mmol, 10 equiv). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se purificó por medio de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50-90% B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo: 20 ml/min. Se aisló el producto (50 mg, 34%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,83 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,59 (br. s., 1H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,41 (br. s., 5H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,67 (d, J = 10,1 Hz, 4H), 1,56 - 1,40 (m, 2H); LCMS (ESI, M+1): 663,30.

Compuesto intermedio 102



5'-Bromo-2',4-difluoro-(1,1'-bifenil)-2-ol: A una disolución de ácido (4-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (500 mg, 3,21 mmol, 1 equiv), Pd(PPh₃)₄ (371 mg, 0,321 mmol, 0,1 equiv) y 1-bromo-4-fluoro-3-yodobenceno (965 mg, 3,21 mmol, 1 equiv) en DMF (16 ml) se añadió Na₂CO₃ 2 M (4,8 ml, 9,62 mmol, 3 equiv). La reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-30% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto (0,90 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 5,13 (s, 1H).

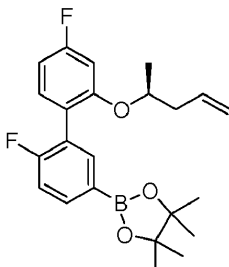
Compuesto intermedio 103



(S)-5'-Bromo-2',4-difluoro-2-(pent-4-en-2-iloxi)-1,1'-bifenilo: A una disolución de 5'-bromo-2',4-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (0,60 g, 2,105 mmol, 1 equiv), (R)-pent-4-en-2-ol (363 mg, 4,21 mmol, 2 equiv), y PPh₃ (1,1 g, 4,21 mmol, 2 equiv) en

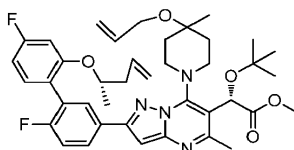
THF (7 ml) se añadió DEAD (1,9 ml de una disolución al 40% en tolueno, 4,21 mmol, 2 equiv). Después de 18 h, la disolución se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-10% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto (0,68 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, *J* = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 8,7, 4,3, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (br. s., 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 5,81 - 5,66 (m, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 2H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 2,48 - 2,23 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 104



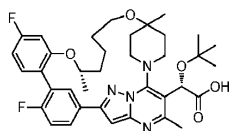
(S)-2-(4',6-Difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Una disolución de (S)-5'-bromo-2',4-difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-1,1'-bifenilo (0,68 g, 1,93 mmol, 1 equiv), KOAc (378 mg, 3,85 mmol, 2 equiv), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (733 mg, 2,89 mmol, 1,5 equiv), y PdCl₂(dppf) (157 mg, 0,193 mmol, 0,1 equiv) en dioxano (8 ml) se calentó hasta 85 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. El EtOAc se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-30% EtOAc en hexano) para proporcionar el producto como una película incolora (0,50 g, 65%). LCMS (ESI, M+1): 401,25.

Compuesto intermedio 105



(S)-2-(7-(4-(Aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,6-difluoro-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo: Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-bromo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (250 mg, 0,491 mmol, 1 equiv), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,049 mmol, 0,1 equiv), (S)-2-(4',6-difluoro-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,50 g, 1,23 mmol, 2,5 equiv), y K₃PO₄ 2 M (0,74 ml, 1,472 mmol, 3 equiv) en DMF (5 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. El EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido (0-100% EtOAc en hexano) para dar (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',6-difluoro-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (210 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI, M+1): 703,3.

Ejemplo 28

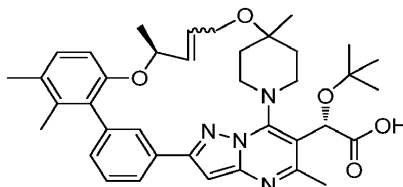


Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(2S)-13,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.16.9.110.14.02.7.015.20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético. Una disolución de (S)-2-(7-(4-(aliloxi)-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4',6-difluoro-2'-(S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (210 mg, 0,299 mmol, 1 equiv) en DCE (150 ml) se calentó hasta 90 °C. Se añadió el catalizador de Hoyveda Grubbs de 2ª generación (28 mg, 0,045 mmol, 0,15 equiv). Después de 5 h, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto (150 mg). El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió Pd/C al 10% (24 mg, 0,022 mmol, 0,1 equiv). La reacción se puso bajo un globo de H₂ y se agitó 2 h. Tras la compleción, la reacción se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadió LiOH (53 mg, 2,223 mmol, 10 equiv). Se calentó la reacción a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80% B durante 20 minutos, después una retención de 5 minutos a 100% B; Flujo: 20 ml/min. Se aisló el producto (35 mg, 24%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,92 (br. s., 1H), 7,33 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H),

7,00 (s, 1H), 6,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,66 (br. s., 1H), 4,61 (br. s., 1H), 4,42 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,49 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,33 (br. s., 1H), 3,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,70 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 12,2$ Hz, 5H), 1,35 (br. s., 2H), 1,11 (s, 9H), 1,04 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H);

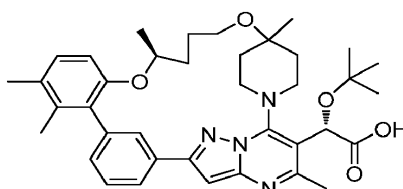
5 Los siguientes compuestos pudieron sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos para los ejemplos 1-32 anteriores.

Ejemplo 29



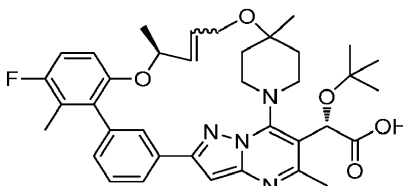
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,16,17,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02.7.01520]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

10 Ejemplo 30



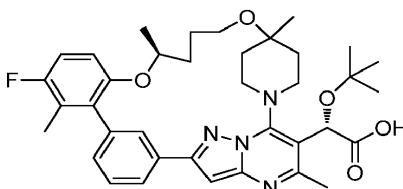
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,16,17,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02.7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 31



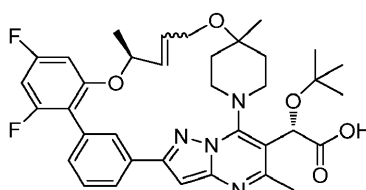
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,16,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02.7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 32



20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,16,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02.7.01.5,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

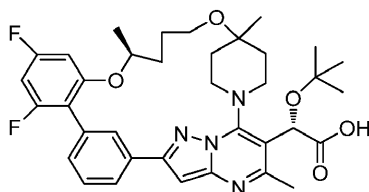
Ejemplo 33



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,

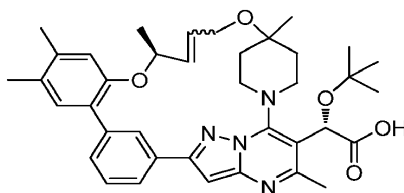
9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 34



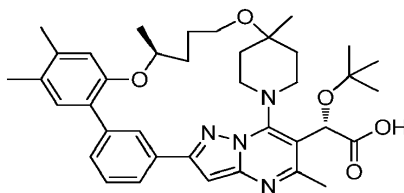
5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 35



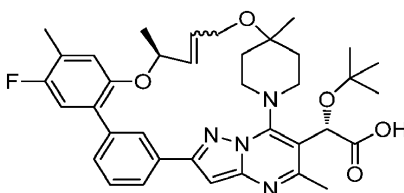
10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,18,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 36



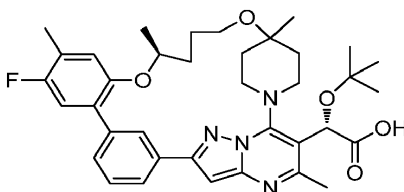
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,18,22,27-pentametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 37



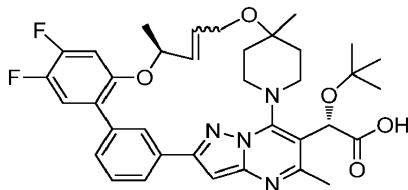
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 38



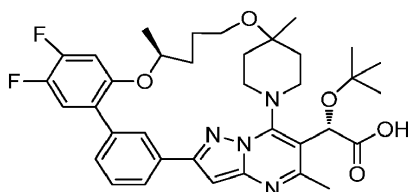
20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16.9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 39



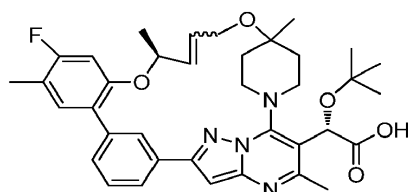
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17,18-difluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

5 Ejemplo 40



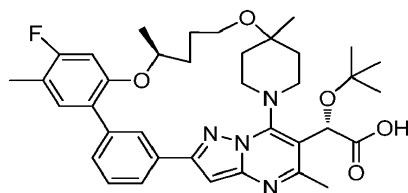
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17,18-difluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 41



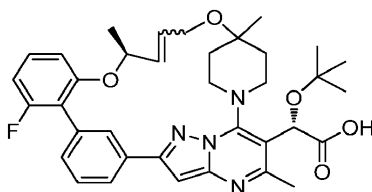
10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 42



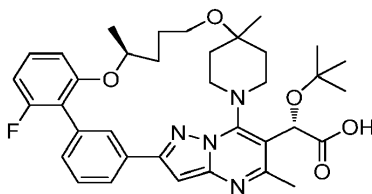
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 43



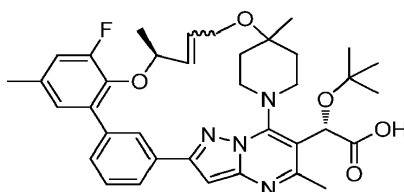
20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 44



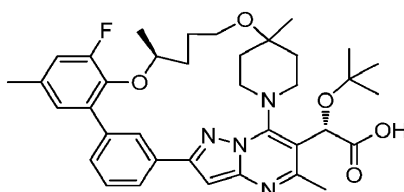
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

5 Ejemplo 45



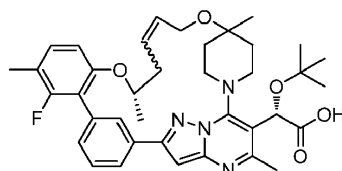
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 46



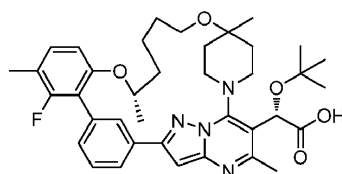
10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2-2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 47



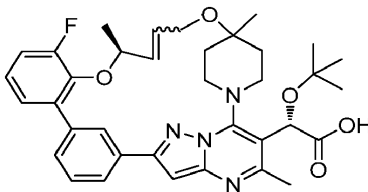
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo(26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20)tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 48



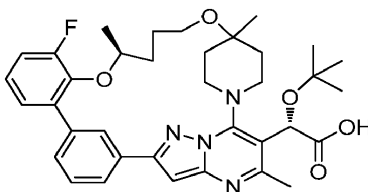
20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo(26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20)tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 49



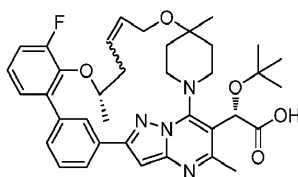
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

5 Ejemplo 50



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

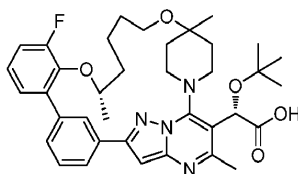
Ejemplo 51



10

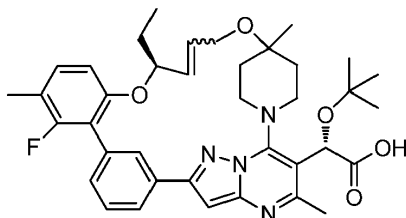
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 52



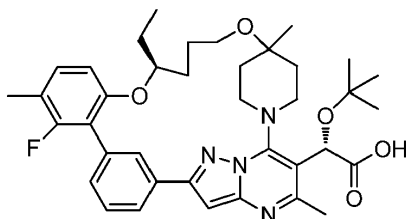
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

Ejemplo 53



20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-22-etil-16-fluoro-4,17,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 54



Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-22-etil-16-fluoro-4,17,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritiaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

- 5 Será evidente para un experto en la técnica que la presente descripción no está limitada a los Ejemplos ilustrativos precedentes, y que puede tener realizaciones en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto se desea que los Ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, más que a los Ejemplos precedentes, y se pretende por tanto que todos los cambios que entren dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados en las mismas.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,22,28-trimetil-17-(trifluorometil)-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16,18-difluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,24E)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-
il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-
il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-etil-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-metoxi-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(23E)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-18-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 25 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 30 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- 35 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,23E)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- 40 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,18,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S,25Z)-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,25-undecaen-3-
il]acético;
- 45 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-
il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22,28-tetrametil-21-oxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetratriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;

- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,17,22,27-tetrametil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 5 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-16-fluoro-4,17,22,28-tetrametil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18,24-undecaen-3-
il]acético;
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-19-fluoro-4,22,28-trimetil-21,27-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[26.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tetraatriaconta-2,4,6(34),8,10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético;
- 20 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-22-etil-16-fluoro-4,17,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18,23-undecaen-3-il]acético; y
- Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-22-etil-16-fluoro-4,17,27-trimetil-21,26-dioxa-1,5,7,8-tetraazahexaciclo-
[25.2.2.16,9.110,14.02,7.015,20]tritriaconta-2,4,6(33),8,10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-il]acético

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Una composición útil para tratar la infección por VIH, que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 3. Un compuesto para uso en un método para tratar la infección por VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente necesitado del mismo.
- 30 4. El compuesto para uso en un método de la reivindicación 3, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la germinación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH.