

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 534 335**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/22 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011 E 11728970 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2571883**

(54) Título: **Compuestos macrocíclicos como inhibidores de la Trk cinasa**

(30) Prioridad:

23.12.2010 US 201061426716 P
20.05.2010 US 34676710 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 335 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos macrocíclicos como inhibidores de la Trk cinasa.

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos para obtener los compuestos y a la utilización de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos macrocíclicos que presentan inhibición de la proteína tirosina cinasa de la familia Trk, y que son útiles en el tratamiento del dolor, cáncer, inflamación enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.
- 10 Los regímenes de tratamiento actuales para afecciones dolorosas utilizan varias clases de compuestos. Los opioides (tal como la morfina) adolecen de varios inconvenientes, incluyendo efectos eméticos, de estreñimiento y respiratorios negativos, así como la posibilidad de adicción. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también adolecen de inconvenientes, incluyendo la insuficiente eficacia en el tratamiento del dolor intenso y el potencial de hemorragia gastrointestinal interna. Además, los inhibidores de COX-1 pueden producir úlceras de la mucosa. Por consiguiente, existe aún la necesidad de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente del dolor crónico.
- 15
- 20 Las Trk son las tirosina cinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas están (i) factor de crecimiento de nervios (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurótrofico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB, y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las neuronas (Patapoutian, A. *et al.*, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).
- 25 Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta de Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos preclínicos de dolor de animales. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA, tal como RN-624, son eficaces en modelos de dolor inflamatorio y neuropático de animales (Woolf, C. J. *et al.* (1994) Neuroscience 62, 327-331; Zahn, P. K. *et al.* (2004) J. Pain 5, 157-163; McMahon, S. B. *et al.*, (1995) Nat. Med. 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810; Shelton, D. L. *et al.* (2005) Pain 116, 8-16; Delafoy, L. *et al.* (2003) Pain 105, 489-497; Lamb, K. *et al.* (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361; Jaggar, S. I. *et al.* (1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448) y modelos de dolor neuropático de animales (Ramer, M. S. y Bisby, M. A. (1999) Eur. J. Neurosci. 11, 837-846; Ro, L. S. *et al.* (1999); Pain 79, 265-274 Herzberg, U. *et al.* (1997) Neuroreport 8, 1613-1618; Theodosiou, M. *et al.* (1999) Pain 81, 245-255; Li, L. *et al.* (2003) Mol. Cell. Neurosci. 23, 232-250; Gwak, Y. S. *et al.* (2003) Neurosci. Lett. 336, 117-120).
- 30
- 35
- 40 También se ha mostrado que NGF segregado por células tumorales y tumor que invade macrófagos estimula directamente TrkA situada en fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos de tumores tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de la morfina. Además, se ha implicado a la activación de la ruta de BDNF/TrkB en numerosos estudios como un modulador de diversos tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), dolor neuropático (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) y dolor quirúrgico (Li, C.-Q. *et al.*, Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11).
- 45 La bibliografía reciente también ha mostrado que la sobreexpresión, activación, ampliación y/o mutación de Trk cinasas están asociadas con muchos tipos de cáncer, incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), cáncer de ovarios (Davidson B., *et al.*, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), cáncer colorrectal (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949), melanoma (Truzzi, F., *et al.*, Dermato-Endocrinology 2008, 3 (1), p. 32-36), cáncer de cabeza y cuello (Yilmaz, T., *et al.*, Cancer Biology and Therapy 2010, 10 (6), p. 644-653), carcinoma gástrico (Du, J. *et al.*, World Journal of Gastroenterology 2003, 9 (7), p. 1431-1434), carcinoma pulmonar (Ricci A., *et al.*, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 25 (4), p. 439-446), cáncer de mama (Jin, W., *et al.*, Carcinogenesis 2010, 31 (11), p. 1939-1947), glioblastoma (Wadhwa, S., *et al.*, Journal of Biosciences 2003, 28 (2), p. 181-188), medulloblastoma (Gruber-Olipitz, M., *et al.*, Journal of Proteome Research 2008, 7 (5), p. 1932-1944), cáncer de mama secretor (Euthus, D.M., *et al.*, Cancer Cell 2002, 2 (5), p. 347-348), cáncer de las glándulas salivares (Li, Y.-G., *et al.*, Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2009, 16 (6), p. 428-430), carcinoma papilar de tiroides (Greco, A., *et al.*, Molecular and Cellular Endocrinology 2010, 321 (1), p. 44-49) y leucemia mieloide en adultos (Eguchi, M., *et al.*, Blood 1999, 93 (4), p. 1355-1363). En modelos preclínicos de cáncer, inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis del tumor (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. *et al.* (2007) Leukemia, 1-10; Pierotti, M. A. y Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. *et al.* Cancer Res. (2008) 68: (2) 346-351).
- 50
- 55
- 60
- 65 Además, se ha mostrado que la inhibición de ruta de neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias con anticuerpos anti-NGF o con inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B and C. Por ejemplo la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk se ha implicado en modelos preclínicos de neumopatía inflamatoria, incluyendo asma (Freund-Michel, V.; Frossard, N.; Pharmacology &

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

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

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

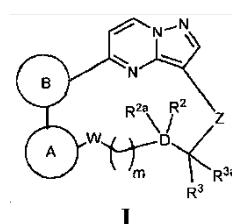
Se conocen varias clases de inhibidores de moléculas pequeñas de Trk cinasas que se afirma que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19 (3)). El documento WO 2010/048314 se refiere a pirazolo[1,5-a]pirimidina, y a dichos compuestos para uso en el tratamiento de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

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

Sumario de la invención

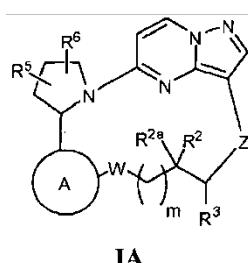
Ahora se ha descubierto que compuestos macrocíclicos son inhibidores de Trk cinasas, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB y/o TrkC, y son útiles para tratar trastornos y enfermedades tales como cáncer y dolor, incluyendo dolor crónico y agudo. Los compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB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

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general I:



y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que el anillo A, el anillo B, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, y Z son como se definen en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general I:



o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que el anillo A, W, m, R², R^{2a}, R³, Z, R⁵, y R⁶ son como se definen en la presente memoria.

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

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona una utilización de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas.

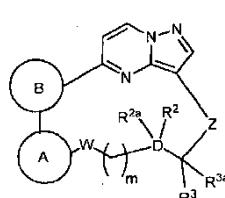
10 En otro aspecto de la invención, se proporciona una utilización de un compuesto de fórmula I en el tratamiento o prevención de dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas.

Otro aspecto proporciona productos intermedios para preparar compuestos de fórmula I. En una forma de realización, ciertos compuestos de fórmula I se pueden usar como productos intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula I.

15 15 Otro aspecto incluye procedimientos para preparar, métodos de separación, y métodos de purificación de los compuestos descritos en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

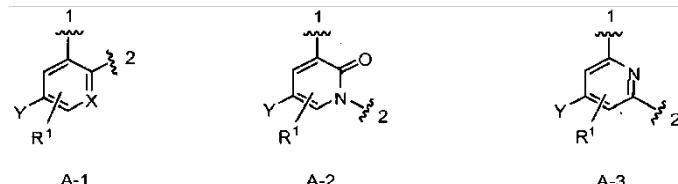
20 Una forma de realización de esta invención proporciona compuestos de la fórmula general I que contiene un anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y que tiene la estructura:



I

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

el anillo A se selecciona de los anillos A-1, A-2 y A-3 que tienen las estructuras:



30

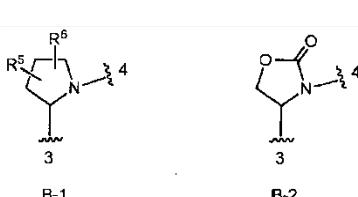
en las que la línea ondulada marcada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo B, y la línea ondulada marcada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

35 X es N o CH;

Y es H o F;

R¹ es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;

40 el anillo B se selecciona de los anillos B-1 y B-2 que tienen las estructuras:



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

W es O, NH o CH₂, en el que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH₂;

m es 0, 1 o 2;

D es carbono;

5 R² y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH;

R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxi-alquilo (C1-3);

10 o D es carbono o nitrógeno, R² y R³ están ausentes, y R^{2a} y R^{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares;

15 Z es *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- o *-OC(=O)-, en los que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que tiene el R³;

15 R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluoro-alquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C2-6);

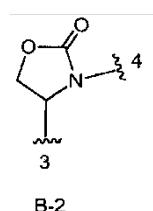
20 R^{4b} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6), dihidroxi(alquilo de C2-6), (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- o (alquilo de C1-6)NH(CO)-;

25 Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6);

25 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6); y

30 R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

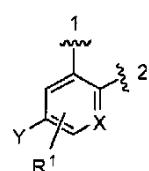
30 En una forma de realización de fórmula I, el anillo B es un anillo B-2 que tiene la estructura:



35 D es carbono, R² y R^{2a} son independientemente alquilo (C1-3), y R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3), o

40 D es carbono o nitrógeno, R² y R³ están ausentes y R^{2a} y R^{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares.

40 En una forma de realización de la fórmula I, el anillo A es un anillo A-1 que tiene la estructura

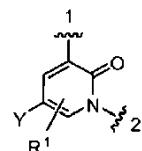


45 en la que X, Y y R¹ son como se definen para la fórmula I. En una forma de realización de la fórmula I, X es CH. En una forma de realización, X es N. En una forma de realización de la fórmula I, Y es F. En una forma de realización, Y es H. En una forma de realización de la fórmula I, R¹ es H. En una forma de realización, R¹ es alcoxi (C1-3). Un ejemplo particular es metoxi. En una forma de realización, R¹ es halógeno. En una forma de realización, R¹ es F.

50 Los ejemplos particulares del anillo A cuando está representado por la estructura A-1 incluyen las estructuras:



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

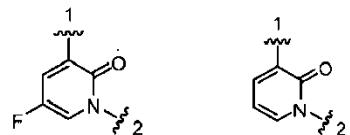


5

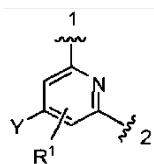
en la que Y es H o F. En una forma de realización, Y es F. En una forma de realización, Y es H. En una forma de realización, R¹ es H. En una forma de realización, R¹ es alcoxi (C1-3). Un ejemplo particular es metoxi. En una forma de realización, R¹ es halógeno. En una forma de realización, R¹ es F.

10

Los ejemplos particulares de anillo A cuando está representado por el anillo A-2 son las estructuras:



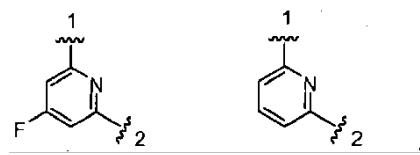
15 En una forma de realización de la fórmula I, el anillo A es un anillo A-3 que tiene la estructura



A-3

20 en la que Y y R¹ es como se define para la fórmula I. En una forma de realización, Y es F. En una forma de realización, Y es H. En una forma de realización, R¹ es H. En una forma de realización, R¹ es alcoxi (C1-3). Un ejemplo particular es metoxi. En una forma de realización, R¹ es halógeno. En una forma de realización, R¹ es F.

Los ejemplos particulares de anillo A cuando está representado por el anillo A-3 son las estructuras:



25

En una forma de realización de la fórmula I, W es O.

30

En una forma de realización, W es NH.

En una forma de realización, W es CH₂.

35

En una forma de realización de la fórmula I, D es carbono, R² y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH), y R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).

En una forma de realización, R² y R^{2a} son independientemente H, F, metilo u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH.

40

En una forma de realización, R² y R^{2a} son ambos H.

En una forma de realización, R² es H y R^{2a} es F.

En una forma de realización, R² y R^{2a} son ambos F.

5 En una forma de realización, R² es H y R^{2a} es OH.

En una forma de realización, R² es H y R^{2a} es metilo.

10 En una forma de realización, R² y R^{2a} son ambos metilo.

10 En una forma de realización, R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).

15 En una forma de realización, R^{3a} es H. En una forma de realización, R³ es H. En una forma de realización, tanto R³ como R^{3a} son H.

15 En una forma de realización, R^{3a} es alquilo (C1-3). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una forma de realización, R³ es alquilo (C1-3). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.

20 En una forma de realización, R^{3a} es alquilo (C1-3) y R³ es H. En una forma de realización, R^{3a} es metilo y R³ es H.

20 En una forma de realización, tanto R^{3a} como R³ son alquilo (C1-3). En una forma de realización, R³ y R^{3a} son ambos metilo.

25 En una forma de realización, R³ es hidroxi-alquilo (C1-3). Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, y 3-hidroxipropilo. En una forma de realización, R³ es hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, o 3-hidroxipropilo y R^{3a} es H.

30 En una forma de realización de la fórmula I, D es carbono o nitrógeno, R² y R³ están ausentes, y R^{2a} y R^{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares. En una forma de realización, R^{2a} y R^{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno anulares. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen los anillos piridilo y pirazolilo. Los ejemplos específicos de anillo de heteroarilo incluyen las estructuras:



35 En una forma de realización, Z es *-NR^{4a}C(=O)-.

En una forma de realización, R^{4a} es H.

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

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

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

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

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

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

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

55 Un ejemplo de Z cuando está representado por *-NR^{4a}C(=O)- es *-ONHC(=O)-.

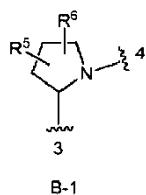
En una forma de realización, Z es *-NR^{4b}CH₂-.

60 En una forma de realización, R^{4b} es H.

En una forma de realización, R^{4b} se selecciona de alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), y trifluoroalquilo (C1-6).

En una forma de realización, R^{4b} es alquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{4b} es metilo.

- 5 En una forma de realización, R^{4b} es fluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen fluorometilo y 2-fluoroetilo.
- En una forma de realización, R^{4b} es difluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen difluorometilo y 2,2-difluoroetilo.
- 10 En una forma de realización, R^{4b} es trifluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.
- 10 En una forma de realización, R^{4b} se selecciona de (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, $Ar^1C(O)$ - y $HOCH_2C(O)$ -.
- 15 En una forma de realización, R^{4b} es (alquilo de C1-6)C(O)-. Los ejemplos incluyen $CH_3C(O)$ -, $CH_3CH_2C(O)$ -, $CH_3CH_2CH_2C(O)$ -, y $(CH_3)_2CHC(O)$ -.
- En una forma de realización, R^{4b} es (cicloalquilo de C3-6)C(O)-. Los ejemplos incluyen ciclopropilC(O)-, ciclobutilC(O)-, ciclopentilC(O)- y ciclohexilC(O)-.
- 20 En una forma de realización, R^{4b} es $Ar^1C(O)$ -.
- En una forma de realización, R^{4b} es $HOCH_2C(O)$ -.
- 25 En una forma de realización, R^{4b} se selecciona de entre (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, y $Ar^2(SO_2)$ -.
- En una forma de realización, R^{4b} es (alquilo de C1-6)sulfonilo. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.
- 30 En una forma de realización, R^{4b} es (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo. Los ejemplos incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo.
- En una forma de realización, R^{4b} es $Ar^2(SO_2)$ -.
- 35 En una forma de realización, R^{4b} es HO_2CCH_2 -.
- En una forma de realización, R^{4b} es (alquilo de C1-6)NH(CO)-.
- 35 En una forma de realización, R^{4b} es $CH_3NHC(O)$ -, $CH_3CH_2NHC(O)$ -, $CH_3CH_2CH_2NHC(O)$ -, y $(CH_3)_2CHNHC(O)$ -.
- En una forma de realización, R^{4b} se selecciona de entre H, metilo, -C(O)CH₃, metilsulfonilo, -C(O)CH₂OH, -CH₂COOH y -C(O)NHCH₂CH₃.
- 40 En una forma de realización, Z es $^*OC(=O)$ -.
- 45 En una forma de realización de fórmula I, el anillo B es un anillo B-1:



50 en la que R^5 y R^6 son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

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

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

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

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

En una forma de realización, R⁵ y R⁶ son independientemente H, F, o metilo. En una forma de realización, R⁵ es H y R⁶ es H, F, o metilo.

En una forma de realización, R⁵ es H y R⁶ es F.

- 5 En una forma de realización, R⁵ es H y R⁶ es metilo.

En una forma de realización, R⁵ y R⁶ son ambos H.

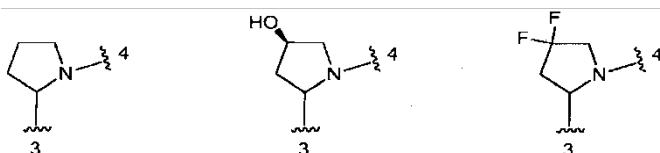
- 10 En una forma de realización, R⁵ y R⁶ son ambos F.

En una forma de realización, R⁵ y R⁶ son ambos metilo.

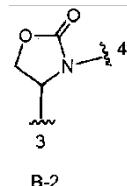
- 15 En una forma de realización, el anillo B es un anillo B-1 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre OH y F, con la condición de que dos sustituyentes OH no estén en el mismo átomo de carbono.

Los ejemplos particulares de anillo B cuando está representado por el anillo B-1 incluyen las estructuras:

20



En una forma de realización de la fórmula I, el anillo B es un anillo B-2 que tiene la fórmula:



25

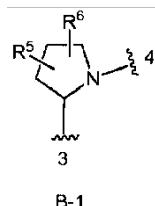
En una forma de realización, m es 0.

En una forma de realización, m es 1.

- 30 En una forma de realización, m es 2.

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

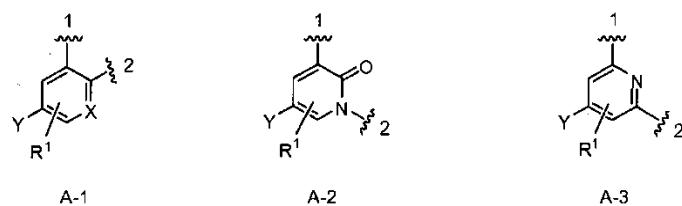
- 35 el anillo B es un anillo B-1:



B-1

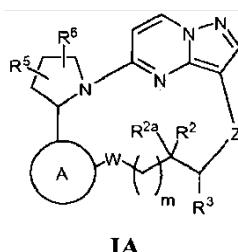
el anillo A se selecciona de entre los anillos A-1, A-2 y A-3 que tienen las estructuras:

40



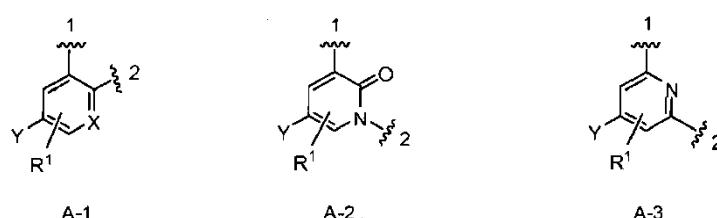
en la que la línea ondulada marcada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de fórmula I y la línea ondulada marcada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

- 5 X es N o CH;
 5 Y es H o F;
 10 R¹ es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;
 10 W es O, NH o CH₂, en el que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH₂;
 15 m es 0, 1 o 2;
 15 D es carbono;
 15 R² y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH;
 20 R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3), o hidroxialquilo (C1-3);
 20 o R² y R³ están ausentes, y R^{2a} y R^{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros bivalente que tiene 1-2 átomos de nitrógeno anulares;
 25 Z es *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- o *-OC(=O)-, en el que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que posee el R³,
 25 R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C2-6);
 30 R^{4b} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6), dihidroxi(alquilo de C2-6), (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- o (alquilo de C1-6)NH(CO)-;
 35 Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6);
 35 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6); y
 40 R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).
 40 Una forma de realización de esta invención proporciona compuestos de fórmula generia IA



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

el anillo A se selecciona de entre los anillos A-1, A-2 y A-3 que tienen la estructuras:



en las que la línea ondulada marcada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de fórmula I, y la línea ondulada marcada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

5 X es N o CH;

Y es H o F;

10 R¹ es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;

15 W es O, NH o CH₂, en el que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH₂;

m es 0, 1 o 2;

20 R² y R^{2a} son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH;

25 R³ es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

Z es *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- o *-OC(=O)-, en el que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono que posee el R³;

30 R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C2-6);

35 R^{4b} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6), dihidroxi(alquilo de C2-6), (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- o (alquilo de C1-6)NH(CO)-;

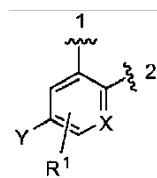
Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6);

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6); y

R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

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

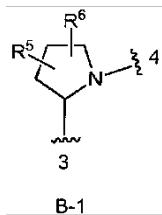
el anillo A es un anillo A-1 representado por la estructura



40 A-1

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

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



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

X es N o CH;

Y es H o F;

R¹ es H, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3) o halógeno;

5 W es O o NH;

m es 0, 1 o 2;

10 R² y R^{2a} son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH;

10 R³ es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

15 Z es *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, o *-OC(=O)-, en el que el asterisco indica el punto de unión al carbono que posee el R³;

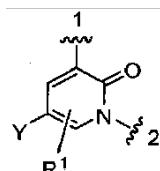
15 R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C1-6); y

20 R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

20 En una forma de realización, X es N. En una forma de realización, X es CH.

En una forma de realización, la fórmula IA incluye compuestos en los que:

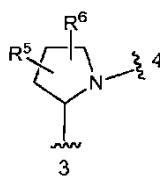
25 el anillo A es un anillo A-2 representado por la estructura



A-2

30 en la que la línea ondulada marcada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de fórmula I, y la línea ondulada marcada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

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



B-1

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

Y es H o F;

40 R¹ es H, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3) o halógeno;

m es 0, 1 o 2;

45 W es CH₂;

m es 0, 1 o 2;

50 R² y R^{2a} son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH;

R³ es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

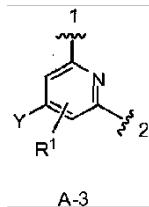
Z es $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$, en el que el asterisco indica el punto de unión al carbono que posee el R^3 ;

R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C1-6); y

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

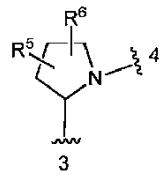
En una forma de realización, la fórmula IA incluye compuestos en los que:

10 el anillo A es un anillo A-3 representado por la estructura



15 en la que la línea ondulada marcada como 1 indica el punto de unión del anillo A al anillo de pirrolidina de fórmula I, y la línea ondulada marcada como 2 indica el punto de unión del anillo A a W;

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



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

25 Y es H o F;

25 R^1 es H, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3) o halógeno;

W es O;

30 m es 0, 1 o 2;

R^2 y R^{2a} son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R^2 y R^{2a} no sean ambos OH;

35 R^3 es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

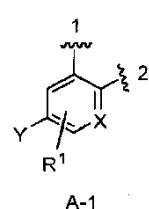
35 Z es $^*-\text{OC}(=\text{O})-$ o $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$, en el que el asterisco indica el punto de unión al carbono que posee el R^3 ;

40 R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C1-6); y

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

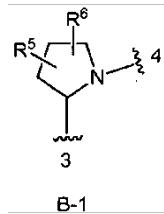
En una forma de realización, fórmula IA incluye compuestos en los que:

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



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

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



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

X es N o CH;

15 Y es H o F;

R¹ es H, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3) o halógeno;

W es O;

20 m es 0, 1 o 2;

R² y R^{2a} son independientemente H, F, u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH;

25 R³ es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3);

Z es *-NR^{4b}CH₂-, en el que el asterisco indica el punto de unión al carbono que posee el R³;

30 R^{4b} es H, alquilo (C1-6), fluoro-alquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6) (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- o (alquilo de C1-6)NH(CO)-;

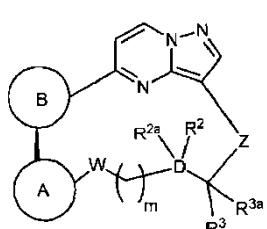
Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6);

35 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6); y

R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, OH, alquilo (C1-6) o hidroxialquilo (C1-6).

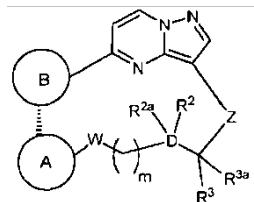
40 Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto se pueden preparar y aislar de una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantiomérica o diastereomericamente pura. Se pretende que todas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

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



1-a

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



1-b

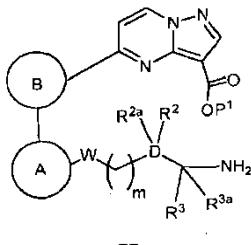
- 5 En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral concreto, entonces se contemplan todos los estereoisómeros, y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o línea de trazos que representa una configuración determinada, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.
- 10 Los términos "alquilo (C1-3)" y "alquilo (C1-6)", como se usan en la presente memoria, se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a tres átomos de carbono y uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, y hexilo.
- 15 El término "fluoroalquilo (C1-6)", como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en la presente memoria, en los que uno de los hidrógenos está sustituido por un átomo de flúor.
- 20 El término "difluoroalquilo (C1-6)", como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en la presente memoria, en los que dos de los hidrógenos están sustituidos por átomos de flúor.
- 25 El término "trifluoroalquilo (C1-6)", como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en la presente memoria, en los que tres de los hidrógenos están sustituidos por átomos de flúor.
- 30 El término "hidroxi(alquilo de C1-6)", como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, en los que uno de los hidrógenos está sustituido por un grupo hidroxi (OH).
- 35 El término "dihidroxi(alquilo de C1-6)" como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono como se definen en la presente memoria, en los que dos de los hidrógenos están sustituidos por grupos hidroxi (OH), con la condición de que los grupos hidroxi no estén en el mismo átomo de carbono.
- 40 El término "(alquilo de C1-6)sulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo (alquilo de C1-6)SO₂-, en el que el radical está en el átomo de azufre y la porción (alquilo de C1-6) es como se ha definido antes. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo (CH₃SO₂-) y etilsulfonilo (CH₃CH₂SO₂-).
- 45 El término "(cicloalquilo de C3-6)sulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo (cicloalquilo de C3-6)SO₂-, en el que el radical está en el átomo de azufre. Un ejemplo es ciclopropsulfonilo.
- 50 El término "alcoxi (C1-4)" y "alcoxi (C1-6)", como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a cuatro átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en los que el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y butoxi.
- 55 El término "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.
- También se apreciará que ciertos compuestos de fórmula I se pueden usar como intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula I.
- Los compuestos de fórmula I incluyen sales de los mismos. En ciertas formas de realización, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o purificación de compuestos de fórmula I y/o para la separación de enantiómeros de compuestos de fórmula I.

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

- 5 Además, se apreciará que los compuestos de fórmula I y sus sales se pueden aislar en forma de solvatos, y en consecuencia que cualquier solvato está incluido dentro del alcance de la presente invención.
- 10 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Esto es, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H o sus mezclas; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C o sus mezclas; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N o sus mezclas; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O o sus mezclas; y cuando se menciona fluoro, se entiende que se refiere a ^{18}F , ^{19}F o sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos según la invención también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y sus mezclas, incluyendo compuestos radioactivos, en los que uno o más átomos no radioactivos se ha sustituido por uno de sus isótopos enriquecidos radioactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radioactivas o no, están destinadas a estar englobadas dentro del alcance de la presente invención.
- 20
- 25 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo como se define en la presente memoria, que comprende:

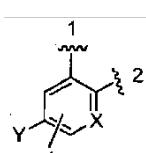
(a) para un compuesto de fórmula I en la que Z es $^*\text{-NHC}(=\text{O})-$, y el anillo A, el anillo B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II

30

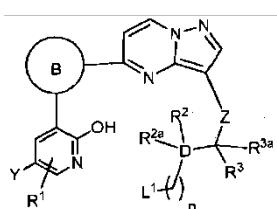


en la que P^1 es H o un grupo protector de carboxilo, en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

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

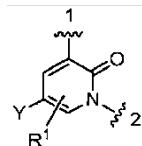


40 X es N, y el anillo B, D, Z, Y, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



en la que n es 1, 2, 3 o 4, y L^1 es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

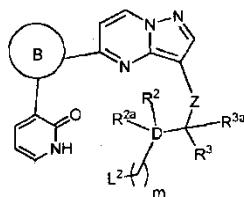
(c) para un compuesto de fórmula I, en la que W es CH_2 , el anillo A es de fórmula A-2:



A-2

5

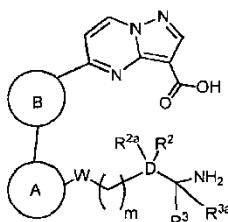
y el anillo B, Z, D, Y, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV



10

en la que L^2 es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

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

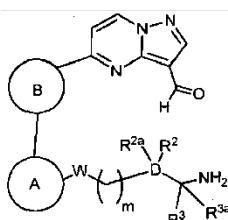


V

20

en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento; o

(e) para un compuesto de fórmula I, en la que Z es $-\text{NHCH}_2-$, y el anillo A, el anillo B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VI



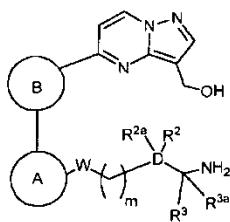
VI

25

en presencia de un agente reductor; o

(f) para un compuesto de fórmula I, en la que Z es $-\text{NHCH}_2-$, y el anillo A, el anillo B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII

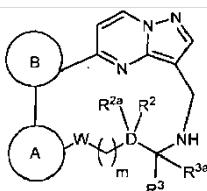
30



VII

en presencia de una trifenilfosfina; o

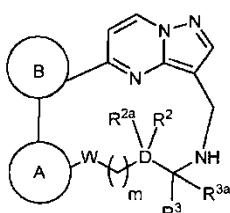
- 5 (g) para un compuesto de fórmula I, en la que el anillo A, el anillo B, W, D, m, R², R^{2a}, R³, y R^{3a} son como se definen para la fórmula I, Z es $^*-\text{NR}^{4b}\text{CH}_2-$, y R^{4b} es (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, o Ar²(SO₂)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII



VIII

10 con un reactivo que tiene la fórmula (alquilo de C1-6)C(O)-L³, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-L³, Ar¹C(O)-L³, HOCH₂C(O)-L³, (alquilo de C1-6)(SO₂)-L³, (cicloalquilo de C3-6)(SO₂)-L³, o Ar²(SO₂)-L³, respectivamente, en la que L³ es un átomo saliente, en presencia de una base; o

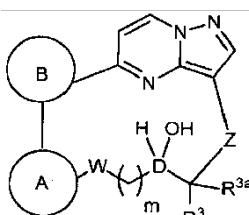
- 15 (h) para un compuesto de fórmula I, en la que el anillo A, el anillo B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, Z es $^*-\text{NR}^{4b}\text{CH}_2-$, y R^{4b} es (alquilo de C1-6)NH(CO)-, hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula VIII



VIII

20 con un reactivo que tiene la fórmula (alquilo de C1-6)N=C=O en presencia de una base; o

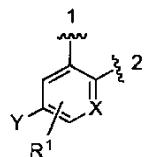
- 25 (i) para un compuesto de fórmula I, en la que R² es F, R^{2a} es H, y el anillo A, el anillo B, Z, W, D, R³, R^{3a}, y m son como se definen para la fórmula I, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IX



IX

30 con un reactivo de fluoración;

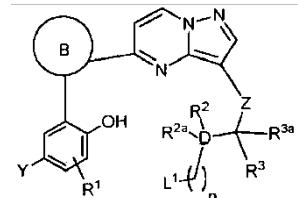
- (j) para un compuesto de fórmula I, en la que W es O, el anillo A es de fórmula A-1,



A-1

X es CH, e Y, R¹, D, el anillo B, Z, R², R^{2a}, R³ y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X

5

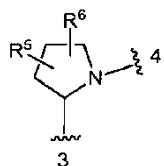


X

en la que n es 1, 2, 3 o 4, y L¹ es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; y

10 opcionalmente, eliminar cualesquiera grupos protectores y opcionalmente preparar una sal del mismo.

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



15

D es carbono, R² y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH), R³ es H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3), y el anillo A, W, m, Z, R⁵ y R⁶ son como se definen para la Fórmula I.

20

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

25

Haciendo referencia a los métodos (b) y (c), los átomos salientes L¹ y L² pueden ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como Br, Cl o I. Como alternativa, L¹ y L² pueden ser un grupo saliente, por ejemplo un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo mesilato o tosilato. Las bases adecuadas incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo 50-150°C, por ejemplo 85°C.

30

Haciendo referencia al método (d), los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen HATU, HBTU, TBTU, DCC, DIEC, y cualesquiera otros reactivos de acoplamiento de amidas bien conocidos por personas expertas en la técnica. Las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias tales como DIEA y trietilamina. Los disolventes convenientes incluyen DMF, THF, DCM y DCE.

35

Haciendo referencia al método (e), los agentes reductores adecuados incluyen Me₄N(OAc)₃BH, Na(OAc)₃BH y NaCNBH₃. Los disolventes adecuados incluyen disolventes neutros tales como acetonitrilo, THF y DCE. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

40

Haciendo referencia al método (f), en ciertas formas de realización se usa el reactivo de trifenilfosfina en forma de una resina de PPh₃ unida a poliestireno (vendida como PS-PPh₃ por Biotage Systems). La reacción se lleva a cabo

convenientemente a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen disolventes neutros, por ejemplo DCM.

5 Haciendo referencia al método (g), el átomo saliente L^3 puede ser halógeno, por ejemplo Cl o Br. Las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias tales como diisopropiletilamina y trietilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

10 Haciendo referencia al método (h), las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias tales como DIEA y trietilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

15 Haciendo referencia al método (i), el reactivo de fluoración puede ser, por ejemplo, fluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (Deoxo-FluorTM) o trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y tolueno. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

20 Haciendo referencia al método (j), la base puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) o tolueno. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura entre la temperatura ambiente y el refluxo, por ejemplo 85°C.

25 Los grupos amina en los compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores se pueden proteger con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene y Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcoxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Asimismo, los grupos carboxilo se pueden proteger con cualquier grupo protector de carboxilo conveniente,

30 Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo (C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos alcohol se pueden proteger con cualquier grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo como se describe en Greene y Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen bencílo, trítilo, éteres de sililo, y similares.

35 También se cree que los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X son nuevos, y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

40 La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de TrkA se puede demostrar mediante los ensayos descritos en los Ejemplos A y B.

45 Ciertos compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, y fractura de huesos.

50 En una forma de realización, los compuestos de fórmula I son útiles para tratar dolor, incluyendo dolor crónico y agudo, en un mamífero.

55 El dolor agudo, como se define por la International Association for the Study of Pain, resulta de enfermedad, inflamación, o lesión a tejidos. Este tipo de dolor generalmente aparece de forma repentina, por ejemplo tras trauma o cirugía, y puede ir acompañado de ansiedad o estrés. La causa se puede diagnosticar y tratar habitualmente, y el dolor está confinado a un período de tiempo y gravedad dados. En algunos casos raros, se puede hacer crónico.

60 Se cree ampliamente que el dolor crónico, como se define por la International Association for the Study of Pain, representa la propia enfermedad. Se puede empeorar mucho por factores medioambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste durante un período más prolongado que el dolor agudo, y es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos, generalmente durante 3 meses o más. Puede y a menudo provoca problemas graves para los pacientes.

65 Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar cáncer en un mamífero. Los ejemplos particulares incluyen neuroblastoma, cáncer ovárico, pancreático, colorrectal y de próstata.

Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar inflamación en un mamífero.

70 Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar ciertas enfermedades infecciosas en un mamífero, tal como infección por Trypanosoma cruzi.

75 Los compuestos de fórmula I también se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas en un mamífero. Los ejemplos de enfermedad neurodegenerativa incluyen desmielinización y dismielinización. Los

ejemplos adicionales de enfermedades neurodegenerativas incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

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

En consecuencia, otra forma de realización de esta invención proporciona un método para tratar o prevenir dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho dolor. En una forma de realización, el dolor es dolor crónico. En una forma de realización, el dolor es dolor agudo. En una forma de realización, el dolor es dolor inflamatorio. En una forma de realización, el dolor es dolor neuropático. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado con cáncer. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado con cirugía. En una forma de realización, el dolor es dolor asociado con fractura de huesos. En una forma de realización, el método comprende un método para tratar dicho dolor en un mamífero. En una forma de realización, el método comprende un método para prevenir dicho dolor en un mamífero.

20 Otra forma de realización de esta invención proporciona un método para tratar o prevenir inflamación en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha inflamación. En una forma de realización, el método comprende un método para tratar dicha inflamación en un mamífero. En una forma de realización, el método comprende un método para prevenir dicha inflamación en un mamífero.

25 Otra forma de realización de esta invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es desmielinización. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es dismielinización. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. Otra forma de realización de esta invención proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades infecciosas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad infecciosa. En una forma de realización, la enfermedad infecciosa es infección por Trypanosoma cruzi. En una forma de realización, el método comprende un método para tratar dicha enfermedad neurodegenerativa en un mamífero. En una forma de realización, el método comprende un método para prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

40 Otra forma de realización de esta invención proporciona un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho cáncer. En una forma de realización, el cáncer es neuroblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer ovárico. En una forma de realización, el cáncer es cáncer pancreático. En una forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En una forma de realización, el cáncer es cáncer de próstata. En una forma de realización, el método comprende un método para tratar dicho cáncer en un mamífero. En una forma de realización, el método comprende un método para prevenir dicho cáncer en un mamífero.

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

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

60 En consecuencia, los compuestos de fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, moduladores de receptores de retinoides, inhibidores de proteasomas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos, antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de prenil-

proteína transferasa. Estos agentes se pueden administrar con uno o más compuestos de fórmula I como parte de las mismas formas de dosificación o de formas separadas, vía las mismas rutas de administración o rutas diferentes, y en los mismos calendarios de administración o unos diferentes según la práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la materia.

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

- Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es desmielinización. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es dismielinización. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una forma de realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.
- 5
- 10 En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas en un mamífero. En una forma de realización, la enfermedad infecciosa es infección por Trypanosoma cruzi.
- 15 En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero. En una forma de realización, el cáncer es neuroblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer ovárico. En una forma de realización, el cáncer es cáncer pancreático. En una forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En una forma de realización, el cáncer es cáncer de próstata.
- 20
- 25 Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor en un mamífero.
- 30 Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación en un mamífero.
- 35 Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.
- 40
- 45 Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en un mamífero.
- 50
- 55 Otra forma de realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero.

Ejemplos

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

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

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o de fase inversa C-18, o en un cartucho de sílice SepPak (Waters), o usando cromatografía en columna ultrarrápida convencional sobre gel de sílice, excepto que se especifique de otro modo.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados:

CAN	Acetonitrilo
APCI	Ionización química a presión atmosférica
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
BOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxy)tris(dimetilamino)fosfonio

CDI	carbonildiimidazol
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIEA	Diisopropiletilamina
DIE	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DIPHOS	1,2-Bis(Difenilfosfino)etano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)
HATU	Hexafluorofosfato (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
HOBt	Hidroxibenzotriazol
IPA	Alcohol isopropílico
MTBE	terc-butil-metiléter
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencildenacetona)dipaladio (0)
PS-PPh ₃	resina de PPh ₃ unida a poliestireno
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

Ensayos biológicos

Ejemplo A

5

Ensayo ELISA de TrkA

Se usó un ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA) para evaluar la actividad de TrkA cinasa en presencia de inhibidores. Se revistieron placas de microtitulación de 384 pocillos Immulon 4HBX (Thermo parte nº 8755) con una disolución 0,025 mg/ml de poli (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Se incubaron diversas concentraciones de compuesto de ensayo, 2,5 nM de TrkA (Invitrogen Corp., TrkA humana recombinante etiquetada con histidina, dominio citoplásmico), y 500 μM de ATP durante 25 minutos a temperatura ambiente en placas revestidas mientras se agitaba. El tampón de ensayo consistió en 25 mM de MOPS pH 7,5, 0,005% (v/v) de Triton X-100 y 5 mM de MgCl₂. La mezcla de reacción se eliminó de la placa lavando con PBS que contiene 0,1% (v/v) de Tween 20. El producto de reacción fosforilado se detectó usando 0,2 μg/ml de un anticuerpo monoclonal específico de fosfotirosina (clon PY20) conjugado con peroxidasa de rábano picante junto con el Sistema de Sustrato de Peroxidasa TMB (KPL). Tras la adición de ácido fosfórico 1M, se cuantificó la intensidad del color del sustrato cromógeno vía absorbancia a 450 nm. Los valores de IC₅₀ se calcularon usando un ajuste de curva logística de 4 o 5 parámetros.

20

La Tabla 1 proporciona valores promediados de IC₅₀ para compuestos de la invención cuando se evalúan en este ensayo. En la Tabla 1, la letra "A" designa un valor de IC₅₀ entre alrededor de 1 y 100 nM, y la letra "B" designa un valor de IC₅₀ >100 nM y <3000 nM.

25

Ejemplo B

Ensayo de unión a TrkA

La capacidad de un compuesto para unirse a TrkA se midió mediante el Ensayo de Unión a Cinasa Eu LanthScreen™ de Invitrogen. En este ensayo, TrkA humana recombinante etiquetada con His (dominio citoplásmico), de Invitrogen, se incuba con Invitrogen's Alexa-Fluor® Tracer 236, anti-His biotinilado, y estreptavidina marcada con europio, compuesto (2% de DMSO final) en tampón (25 mM de MOPS, pH 7,5, 5 mM de MgCl₂, 0,005% de Triton X-100). Después de una incubación de 60 minutos a 22°C, la reacción se midió usando EnVision vía detección de longitud de onda dual TR-FRET, y el POC se calculó a partir de la relación de emisión. El dato de respuesta frente a la dosis de compuesto se ajustó a un modelo logístico de 4 parámetros, y la IC₅₀ se definió como la concentración de compuesto a 50 POC.

La Tabla 1 proporciona valores promediados de IC₅₀ para compuestos de la invención cuando se evalúan en este ensayo. En la Tabla 1, la letra "A" designa un valor de IC₅₀ entre alrededor de 1 y 100 nM, y la letra "B" designa un valor de IC₅₀ >100 nM y <3000 nM.

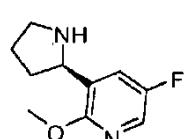
Tabla 1

Ejemplo nº	Ensayo enzimático Elisa de TrkA IC ₅₀	Ensayo de unión a TrkA IC ₅₀
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	
13	A	
14	A	
15	B	
16	A	A
17	A	
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	B	
22	A	
23	A	A
24	B	
25	A	
26	B	B
27	A	
28	A	
29	A	
30	A	
31	B	B
32		A
33		A
34		A
35		A
36		A
37		A
38		A
39		A
40		A
41		A
41-B		B ¹
42		A
42-B		B ¹
43		A
43-B		B ¹
44		A
44-B		A ¹
45 Diastereómero 1		A ¹
45 Diastereómero 2		A ¹

¹ El compuesto puede haber sido aislado junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros, isómero o isómeros adicionales los cuales se cree que constituyen ≤ 1,5% de la cantidad total aislada.

Preparación A

5

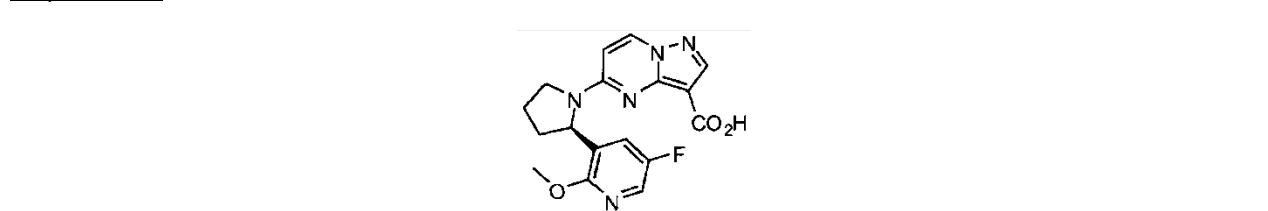


(R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

Etapa A: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una disolución de pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,09 ml, 23,4 mmoles) y (-)-esparteína (6,44 ml, 28,0 mmoles) en MTBE (50 ml) se enfrió hasta -78°C y se introdujo sec-BuLi (20 ml, 28,0 mmoles, 1,4 M en ciclohexano) gota a gota mediante una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de -78°C. La disolución resultante se agitó durante 3 horas a -78°C, seguido de adición de una disolución de ZnCl₂ (21,0 ml, 21,0 mmoles, 1M en Et₂O) gota a gota con agitación rápida, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65°C. La suspensión clara resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos, y después se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó secuencialmente con 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (5,05 g, 24,5 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,262 g, 1,17 mmoles) y t-Bu₃P-HBF₄ (0,407 g, 1,40 mmoles) en una porción. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió NH₄OH concentrado (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con Et₂O. La capa orgánica se filtró y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 5% de EtOAc/hexanos para dar el producto (R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato *terc*-butilo de como un aceite amarillo (4,34 g, 63% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina: Una disolución en DCM (12 ml) de TFA (11,3 ml, 146 mmoles) se añadió a (R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,33 g, 14,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró entonces, se recogió en EtOAc, y después se lavó con NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice eluyendo con 1-2% de NH₃ 7 N-MeOH/DCM para producir (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina como un líquido (1,40 g, 49% de rendimiento).

El exceso enantiomérico (%ee) de (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina se determinó como sigue: A una disolución propan-2-ólica de pequeña cantidad de ((R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina se añadió amida de *N*-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina en exceso (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó hasta reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se analizó mediante HPLC (columna YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm 3 μm 120 Å; fase móvil: 5-95% de disolvente B en A; disolvente A: H₂O/1% de IPA/acetato de amonio 10 mM, y disolvente B: ACN/1% de IPA/acetato de amonio 10 mM; caudal: 2 ml/min.). El exceso enantiomérico se determinó a partir de las áreas de los picos de los dos derivados diastereómeros formados. Se determinó que el %ee del producto era > 93%.

Preparación B

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

Etapa A: Preparación de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una mezcla de 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (25,0 g, 161 mmoles) y (*E*)-3-etoxiacrilato de etilo (35,8 ml, 242 mmoles) en DMF (537 ml) se añadió carbonato de cesio (78,7 g, 242 mmoles), y la reacción se calentó a 110°C durante 15 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se acidificó con ácido acético hasta pH 4. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y con EtOAc, para proporcionar el producto como un sólido blanco. Para recuperar producto adicional, el filtrado se concentró, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con H₂O (5 x 200 ml). El precipitado resultante en la capa de EtOAc se filtró y se lavó con agua y con EtOAc para obtener un segundo lote de producto. Los dos lotes de producto se combinaron y se secaron a presión reducida para producir 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (33,3 g, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 206,2 (M-H).

Etapa B: Preparación de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Se suspendió 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (22,7 g, 110 mmoles) en tricloruro de fosforilo (100 ml) y se calentó hasta reflujo. Después de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró para eliminar el exceso de POCl₃. El residuo se diluyó en DCM (100 ml), y se añadió lentamente a un matraz que contiene agua con hielo. La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (24,2 g, 97,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 225,9 (M+H).

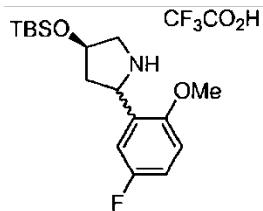
Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,75 g, 3,32 mmoles), (R)-5-fluoro-2-

metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina (Preparación A, 0,984 g, 3,66 mmoles), DIEA (2,32 ml, 13,3 mmoles) y n-butanol (1,11 ml) se cerró herméticamente en un tubo de presión y se calentó a 90°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, con salmuera y con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir un aceite naranja oscuro. El material bruto se purificó mediante 5 cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 50-80% de EtOAc/hexanos, para producir (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,72 g, 56,2% de rendimiento) como un sólido espumoso amarillo. MS (apci) m/z = 386,0 (M+H).

10 Etapa D: Preparación de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A una suspensión de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,72 g, 1,868 mmoles) en MeOH (9,34 ml) se añadió LiOH (1 N, 3,74 ml, 3,74 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó en agua. Después de acidificar con ácido cítrico, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (0,67 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 357,9 (M+H).

15

Preparación C



20 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-((terc-butildimethylsilyloxy)-2-(5-fluoro-2-metoxifenyl)pirrolidina

Las Etapas A-D siguieron el procedimiento dado a conocer por H. Imamura, *et al.* en Tetrahedron, 2000, 56, 7705.

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

30 Etapa B: Preparación de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxy)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxy)pirrolidin-2-ona (10,14 g, 47,08 mmoles) en MeCN (16 ml) a 0°C se añadió secuencialmente DMAP (3,221 g, 26,37 mmoles), TEA (3,957 ml, 28,25 mmoles), y Boc₂O (11,49 g, 52,65 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N (2 x 50 ml), con NaOH acuoso 1 N (50 ml), y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a *vacío* para producir (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxy)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,62 g, 91,69% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,39 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (d, 6H).

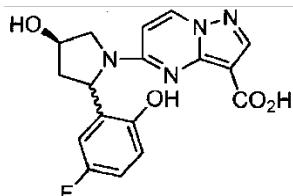
40 Etapa C: Preparación de (R)-2-(terc-butildimethylsilyloxy)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo: A una disolución de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxy)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,00 g, 19,0 mmoles) en THF (36 ml) a 0°C se añadió una disolución 0,5 M de bromuro de (5-fluoro-2-metoxifenil)magnesio en THF (50,0 ml, 25,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y después se trató con MeOH (60 ml) y NaBH₄ (0,966 g, 25,2 mmoles). Después de agitar a 0°C durante otros 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado acuoso (40 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 0-2% de MeOH/DCM, para producir (R)-2-(terc-butildimethylsilyloxy)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo (que se supuso que era una mezcla de los isómeros *syn* y *anti*), (4,81 g, 57,0% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,20 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,29 (m, 2H), 1,71-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,93 (d, 9H), 0,11-0,14 (m, 6H).

50 Etapa D: Preparación de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxy)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución de (R)-2-(terc-butildimethylsilyloxy)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo (4,810 g, 10,84 mmoles) en CH₂Cl₂ (108 ml) a -60°C se le añadió TEA (4,534 ml, 32,53 mmoles) seguido de cloruro

de metanosulfonilo (0,9231 ml, 11,93 mmoles). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta -5°C y se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO₃ saturado acuoso (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 2-10% de MeOH/DCM, para producir (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (se supuso que era una mezcla de isómeros cis y trans; 2,648 g, 57,38% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 326,1 (M+H-Boc).

5 Etapa E: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina: A una disolución de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,648 g, 6,222 mmoles) en CH₂Cl₂ (26 ml) a 0°C se le añadió TFA (9,3 ml). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material bruto que se destiló azeotrópicamente con tolueno-CH₂Cl₂ (2x) y se secó a presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (se supuso que era una mezcla de isómeros cis y trans; 2,92 g, 106,8% de rendimiento), que se usó directamente sin purificación adicional. LC/MS (ES+APCI) m/z = 326,3 (M+H).

Preparación D



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

20 Etapa A: Preparación de (R)-5-(4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazololo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,483 mmoles) y reactivo de BOP (0,320 g, 0,724 mmoles) en DMF (1 ml) a 0°C se le añadieron secuencialmente una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (Preparación C; 0,167 g, 0,483 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,420 ml, 2,41 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera. La fase de salmuera se volvió a extraer con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc/hexanos, para producir (R)-5-(4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (como una mezcla de isómeros cis y trans) (0,0487 g, 19,6% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 515,2 (M+H).

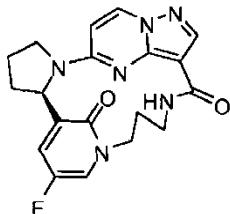
25 Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de (R)-5-(4-(terc-butildimethylsilyloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazololo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (como una mezcla de los isómeros cis y trans) (0,0487 g, 0,0946 mmoles) en THF (1 ml) a 0°C se le añadió TBAF 1 M en THF (0,104 ml, 0,104 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir el (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo bruto (como una mezcla de isómeros cis y trans; 37,9 mg, 100% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 401,1 (M+H).

30 Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (como una mezcla de isómeros cis y trans; 0,0379 g, 0,0947 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0°C se le añadió BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (0,473 ml, 0,473 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente durante 25 horas, después se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO₃ saturado acuoso (15 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1N hasta pH = 5-6. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (como una mezcla de isómeros cis y trans) y (R)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (como una mezcla de isómeros cis y trans). La mezcla se disolvió en MeOH-THF (0,25 ml/0,75 ml) y se trató con LiOH acuoso 1 N (0,474 ml, 0,474 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 3 a 4 con HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para

dar ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico bruto (como una mezcla de isómeros cis y trans; 33,9 mg, 100% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 357,1 (M+H).

Ejemplo 1

5



(6R)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11.0^{2,6.0^{20,24]}}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona}

10

Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una mezcla de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa C; 0,92 g, 2,39 mmoles) y ácido acético (5,73 g, 95,5 mmoles) se le añadió HBr (4,4 ml, 23,9 mmoles, 33% en ácido acético). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas.

15

Después de enfriar, la mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con agua, con NaHCO₃ saturado y con salmuera, y después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante chromatografía en columna en sílice, eluyendo con 3% de MeOH/DCM, para producir el producto deseado (0,605 g, 68% de rendimiento). MS (apci) m/z = 372,0 (M+H).

20

Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(1-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una suspensión en DMF (5 ml) de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,54 mmoles) se le añadió LiH (6,8 mg, 0,81 mmoles) a 0°C, seguido en primer lugar de agitación durante 20 minutos, y después de adición de una disolución en DMF (1 ml) de 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (0,29 g, 1,1 mmoles). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se paralizó con agua con hielo (30 ml), y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se volvieron a lavar con agua y con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó mediante chromatografía en columna en sílice, eluyendo con 2% de MeOH/DCM, para producir el producto deseado (0,2 g, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,0 (M+H).

25

Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(1-(3-aminopropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de (R)-5-(2-(1-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,36 mmoles) en MeOH/THF 1:1 (12 ml) se le añadió hidrazina-H₂O (0,18 g, 3,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas.

30

Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto deseado (0,11 g, 72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,0 (M+H).

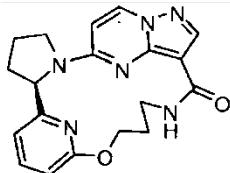
35

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

40

Etapa E: Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11.0^{2,6.0^{20,24]}}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona: A una disolución de ácido (R)-5-(2-(1-(3-aminopropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (95 mg, 0,24 mmoles) en DMF/DCM 1:2 (9 ml) se le añadió EDCI (0,14 g, 0,71 mmoles) seguido de HOBT (96 mg, 0,71 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió TEA (0,099 ml, 0,71 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado, con NaHCO₃ saturado, y con salmuera, y después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante chromatografía en columna en sílice, eluyendo con 4% de MeOH/DCM, para producir el producto del título (35 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z = 383,2 (M+H).}

45

Ejemplo 2

5 (6*R*)-12-oxa-2,16,20,21,24,26-hexaazapentaciclo[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{2,1}²⁵]hexacosa-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-hepten-17-ona

10 Etapa A: Preparación de (*R*)-2-metoxi-6-(pirrolidin-2-il)piridina: Preparada según el método descrito en la Preparación A, sustituyendo 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina por 2-bromo-6-metoxipiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 179,1 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de (*R*)-5-(2-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Preparado mediante el mismo método como se describe en la Preparación B, Etapa C, sustituyendo (*R*)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina por (*R*)-2-metoxi-6-(pirrolidin-2-il)piridina. MS (apci) m/z = 368,0 (M+H).

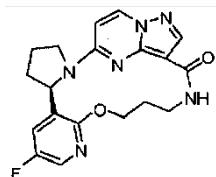
20 Etapa C: Preparación de (*R*)-5-(2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una mezcla de (*R*)-5-(2-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,46 g, 1,25 mmoles) y ácido acético (3,0 g, 50 mmoles) se le añadió HBr (3,1 g, 12,5 mmoles, 33% en ácido acético). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, con NaHCO₃ saturado, y con salmuera, y después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 4% de MeOH/DCM, para producir el producto deseado (0,3 g, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 354,1 (M+H).

25 Etapa D: Preparación de (*R*)-5-(2-(6-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de (*R*)-5-(2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,091 g, 0,26 mmoles) en DMF (2 ml) se le añadió LiH (3,2 mg, 0,39 mmoles) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió una disolución de 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (0,14 g, 0,52 mmoles) en DMF (1 ml), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se paralizó con agua con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 1,5% de MeOH/DCM, para producir el producto deseado (0,117 g, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,1 (M+H).

30 Etapa E: Preparación de (*R*)-5-(2-(6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de (*R*)-5-(2-(6-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,11 g, 0,20 mmoles) en MeOH/THF 1:1 (12 ml) se le añadió hidrazina-H₂O (0,1 g, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, y después se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto deseado (70 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 441,1 (M+H).

35 Etapa F: Preparación de ácido (*R*)-5-(2-(6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A una disolución de (*R*)-5-(2-(6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,17 mmoles) en THF/MeOH 3:1 (8 ml) se le añadió LiOH (1 N, 1,5 ml, 1,5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se acidificó con HCl 1 N (1,5 ml), y se concentró para producir el producto deseado (65 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 383,1 (M+H).

40 Etapa G: Preparación de (6*R*)-12-oxa-2,16,20,21,24,26-hexaazapentaciclo-[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,26}]hexacosa-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-hepten-17-ona: A una disolución de ácido (*R*)-5-(2-(6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (70 mg, 0,18 mmoles) en DMF/DCM 1:2 (9 ml) se le añadió EDCI (110 mg, 0,55 mmoles) seguido de HOBT (74 mg, 0,55 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió TEA (0,077 ml, 0,55 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado, con NaHCO₃ saturado, y con salmuera, y después se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 2% de MeOH/DCM, para producir el producto del título (30 mg, 45% de rendimiento). MS (apci) m/z = 365,2 (M+H).

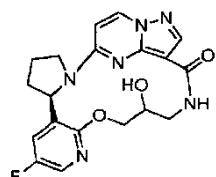
Ejemplo 3

5 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{22,26}}}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-haptaen-18-ona

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

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

20 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{22,26}}}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una suspensión en DMF (1 ml) de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (5 mg, 0,012 mmoles) y Cs₂CO₃ (4 mg, 0,06 mmoles) se calentó a 85°C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 12+M, 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (2 mg, 44% de rendimiento). MS (apci) m/z = 383,3 (M+H).

Ejemplo 4

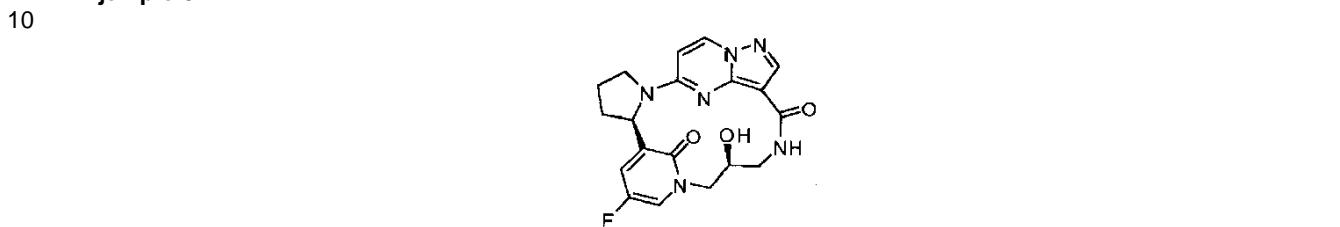
35 (6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{22,26}}}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

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

45 Etapa B: Preparación de N-(3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: Una mezcla de N-(2,3-dihidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,232 mmoles) y HCl (4 N, dioxano, 5,8 ml) se cerró herméticamente en un tubo de presión y se calentó a 85°C toda la noche. Después de que la disolución transparente se decantó, el producto bruto se obtuvo como un residuo oleoso parduzco, que se secó a vacío y se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 435,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una suspensión de *N*-(3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,23 mmoles) y Cs₂CO₃ (375 mg, 1,15 mmoles) en DMF (3 ml) se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 25+M, 5 hasta 50% de acetonitrilo/agua), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

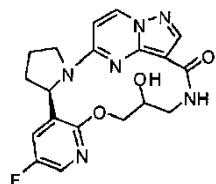
Ejemplo 5



(6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona

- 15
- Etapa A: Preparación de hidrocloruro de *N*-(*(S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: Preparado según el método descrito en el Ejemplo 3, Etapas A-B, sustituyendo 3-aminopropan-1-ol en la Etapa A por (*S*)-3-aminopropano-1,2-diol. MS (apci) m/z = 435,0 (M+H).
- 20
- Etapa B: Preparación de (6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona: Una suspensión de hidrocloruro de *N*-(*(S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (40 mg, 0,085 mmoles) y Cs₂CO₃ (138 mg, 0,42 mmoles) en DMF (0,8 ml) se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 12+M, 0 hasta 40% de acetonitrilo/agua), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (4 mg, 12% de rendimiento). MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).
- 25

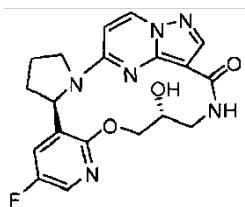
Ejemplo 6



(6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{2,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

- 35
- Preparada según el método descrito en el Ejemplo 5 y aislada como un subproducto en la Etapa B. Se encontró que había erosión inesperada en la integridad enantiomérica del centro quiral en el que reside el grupo HO (la relación R/S fue alrededor de 10:7) en el producto final aislado (6R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{2,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona, que se obtuvo como un sólido blanco (5 mg, 15% de rendimiento) mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 12+M, 0 hasta 50% de acetonitrilo/agua). MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).
- 40

Ejemplo 7

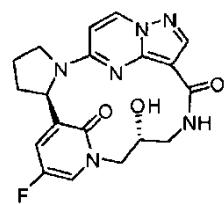


(6R,15R)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

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

5 Etapa B: Preparación de (6*R*,15*R*)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una suspensión de *N*-(*(R*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (30 mg, 0,069 mmoles) y Cs₂CO₃ (112 mg, 0,34 mmoles) en DMF (0,7 ml) se calentó a 85°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel GF/F y se purificó directamente sobre cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 12+M, 0 hasta 50% de acetonitrilo/agua), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (10 mg, 36% de rendimiento). A diferencia del Ejemplo 6, para este producto final no se observó erosión de la integridad enantiomérica del centro quiral en el que reside el grupo HO. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

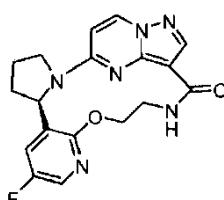
15 **Ejemplo 8**



20 (6*R*,13*R*)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1^{7,11}0^{2,6}0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona

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

25 **Ejemplo 9**



30 (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}0^{7,12}0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

35 Etapa A: Preparación de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una suspensión en DMF (1 ml) de ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación B, 100 mg, 0,28 mmoles) y HATU (128 mg, 0,336 mmoles) se le añadió DIEA (0,146 ml, 0,840 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de una disolución de 2-aminoetanol (20,5 mg, 0,336 mmoles) en una cantidad mínima de DMF gota a gota a 0°C. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, y después se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (0 hasta 70% de acetonitrilo/agua) para producir el producto como un sólido blanco (95 mg, 85% de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 401,1 (M+H).

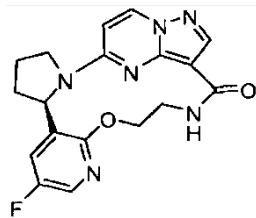
45 Etapa B: Preparación de (*R*)-*N*-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (77 mg, 0,192 mmoles) en un tubo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

50 Etapa C: Preparación de (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}0^{7,12}0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona: Una suspensión de (*R*)-*N*-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (78 mg, 0,19 mmoles) y Cs₂CO₃ (314 mg, 0,96 mmoles) en DMF (5 ml) se calentó a 85°C durante 30 minutos. Después de filtrar a través de un papel GF/F, la reacción se diluyó con agua (40 ml) y con NH₄Cl (saturado, 5 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los

extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 12+M, 0 hasta 73% de acetonitrilo/agua), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (17 mg, 24% de rendimiento). MS (apci) m/z = 369,2 (M+H).

5

Ejemplo 10

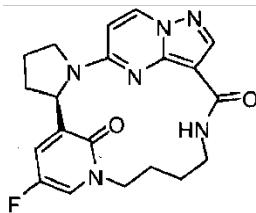


10 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexaazapentac[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]heptacosa-1(26),7,9,11,20(27),21,24-hepten-19-ona

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

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

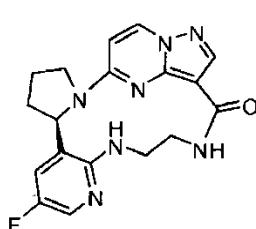
25 Ejemplo 11



30 (6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]hexacosa-1(24),7,9,18(25),19,22-hexeno-17,26-diona

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

Ejemplo 12



40 (6R)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

45 Etapa A: Preparación de (R)-2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una disolución de pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 ml 5,70 mmoles) y (-)-esparteína (1,31 ml, 5,70 mmoles) en MTBE anhídrico (30 ml) se enfrió en primer lugar hasta -78°C en nitrógeno, seguido de adición de sec-butil-litio (4,07 ml, 1,4M, 5,70 mmoles) gota a gota durante 15 minutos con una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -75°C. La

disolución amarillenta pálida se agitó a -78°C durante 3 horas antes de tratarla con cloruro de cinc (3,80 ml, 1,0 M, 3,80 mmoles) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -73°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. En este momento había una gran cantidad de precipitado blanco. La mezcla se trató con 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (1,00 g, 4,75 mmoles) en MTBE (5 ml), seguido de la adición de acetato de paladio (53 mg, 0,24 mmoles) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfina (83 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche para llegar a la terminación. La mezcla se trató con NH₄OH (1 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de papel GF/F, lavando con MTBE. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10% (30 ml), y la capa acuosa se volvió a lavar con MTBE (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron para producir el producto bruto como un aceite amarillento oscuro. Este material bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de 50 g Biotage SNAP, eluyendo con 10% de EtOAc en hexanos, para producir el producto deseado como un aceite incoloro (0,5 g, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 201,1 (M+H-Boc).

15 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de (*R*)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina: A una disolución de dioxano (5 ml) de (*R*)-2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,66 mmoles) se añadió HCl (dioxano 4 N, 20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró y se trató con Et₂O, y después se secó a vacío, para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,36 g, 80% de rendimiento). MS (apci) m/z = 201,1 (M+H). Se determinó que el exceso enantiomérico (%ee) del producto era >92% según el método descrito en la Preparación A.

20 Etapa C: Preparación de (*R*)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A, 275 mg, 1,33 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (646 mg, 1,46 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos antes de añadir DIEA (1,16 ml, 6,6 mmoles), seguido de adición de dihidrocloruro de (*R*)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina (363 mg, 1,33 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche para llegar a la terminación. La mezcla se repartió entre ácido cítrico al 10% (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (20 ml), con NaHCO₃ saturado (20 ml), con agua (20 ml) y con salmuera (3 x 20 ml), después se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir el producto bruto como una espuma naranja. El material bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de 25 g Biotage SNAP, eluyendo con 1% de MeOH/DCM, para producir el producto deseado como una espuma de color crema (0,35 g, 68% de rendimiento). MS (apci) m/z = 390,0 (M+H).

25 Etapa D: Preparación de (*R*)-5-(2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Una mezcla de Pd₂dba₃ (7,05 mg, 0,00770 mmoles), Cs₂CO₃ (125 mg, 0,385 mmoles), *rac*-Binap (19,2 mg, 0,0308 mmoles), (*R*)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,128 mmoles), y 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo (24,7 mg, 0,154 mmoles) en tolueno desgasificado (1 ml) se purgó en primer lugar con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se sometió a irradiación de microondas (120°C) durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). El orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (cartucho del sistema Biotage SP4 C18 12+M, 5 hasta 70% de acetonitrilo/agua) para producir el producto deseado como un sólido espumoso blanco (38 mg, 58% de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,1 (M+H).

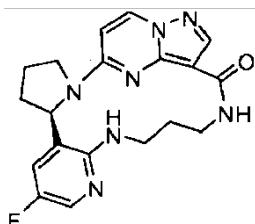
30 Etapa E: Preparación de ácido (*R*)-5-(2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A una disolución de (*R*)-5-(2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (38 mg, 0,074 mmoles) en THF/MeOH/agua (2:2:1, 0,7 ml) se le añadió LiOH-H₂O (9,3 mg, 0,22 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo de la reacción se recogió en agua (0,5 ml), y se acidificó con HCl 1 N (0,22 ml) hasta pH 3. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional, suponiendo conversión cuantitativa. MS (apci) m/z = 486,0 (M+H).

35 Etapa F: Preparación de hidrocloruro de ácido (*R*)-5-(2-(2-(2-aminoetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: Una disolución de ácido (*R*)-5-(2-(2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (31 mg, 0,064 mmoles) en HCl (dioxano 4 N, 798 µl) y TFA (50% DCM, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarla, y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido blancuzco, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional, suponiendo conversión cuantitativa. MS (apci) m/z = 386,1 (M+H).

40 Etapa G: Preparación de (6*R*)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo-[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona: A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*R*)-5-(2-(2-(2-aminoetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (25 mg, 0,065 mmoles) se le añadió en primer lugar HATU (29 mg, 0,077 mmoles), seguido de cinco minutos de agitación y después adición gota a gota de DIEA (56 µl, 0,32 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la reacción se purificó directamente

mediante cromatografía en columna de fase inversa (cartucho del sistema Biotage SP4 C18 25+M, acetonitrilo/agua 5 hasta 45%), para producir el producto del título como un sólido blancuzco (7 mg, 30% de rendimiento). MS (apci) m/z = 368,2 (M+H).

5 **Ejemplo 13**

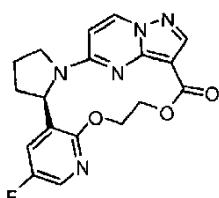


10 (6R)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

15 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(3-(tert-butoxycarbonilamino)propilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Preparado según el método descrito en el Ejemplo 12, Etapa D, sustituyendo 2-aminoethylcarbamato de *terc*-butilo por 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo. MS (apci) m/z = 528,1 (M+H).

20 Etapa B: Preparación de (6R)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Preparada según el método descrito en el Ejemplo 12, Etapas E-G, en tres etapas, a partir del (R)-5-(2-(3-(tert-butoxycarbonilamino)propilamino)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo obtenido anteriormente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (cartucho del sistema Biotage SP4 C18 25+M, 5 hasta 50% de acetonitrilo/agua), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (6 mg, 44% de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 382,2 (M+H).

25 **Ejemplo 14**



30 (6R)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

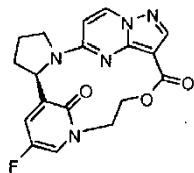
35 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 2-cloroetilo: A una suspensión en DMF (1 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación B, 0,1 g, 0,28 mmoles) y HATU (0,128 g, 0,336 mmoles) se añadió DIEA (0,146 ml, 0,840 mmoles), seguido de 2-cloroetanol (0,0270 g, 0,336 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4 C18 25+M, 5 hasta 65% de acetonitrilo/agua) para obtener el Intermedio (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo como un sólido blanco (94,7 mg, 71% de rendimiento). Este Intermedio aislado se disolvió en exceso de cloroetanol (1 ml), seguido de adición de gotas de DIEA a temperatura ambiente, y se agitó toda la noche para llegar a la terminación. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4 C18 25+M, acetonitrilo/agua 5 hasta 73) para obtener el producto del título como un sólido espumoso blanco (56 mg, 48% de rendimiento). MS (apci) m/z = 419,9 (M+H).

45 Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 2-cloroetilo: Una mezcla de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 2-cloroetilo (56 mg, 0,13 mmoles) en HCl (dioxano 4 N, 2,5 ml, 10 mmoles) se cerró herméticamente en un tubo de reacción a presión y se calentó a 100°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para producir el producto como un aceite amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional, suponiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 406,0 (M+H).

50 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona: Una mezcla de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

5 il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 2-cloroetilo (54 mg, 0,133 mmoles) y Cs_2CO_3 (217 mg, 0,665 mmoles) en DMF (6 ml) se calentó a 90°C toda la noche. La reacción se filtró (papel GF/F) y se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4 C18 25+M, 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua) para producir una mezcla de producto deseado e impurezas. Esta mezcla se trató con una segunda cromatografía en columna sobre Biotage SNAP KP-Sil 10 g, eluyendo con 10% hexanos/EtOAc, para dar el producto del título puro como un sólido blanco (11 mg, 22% de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 370,2 (M+H).

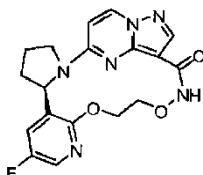
10 **Ejemplo 15**



15 (6R)-9-fluoro-14-oxa-2,11,18,19,22-pentaaazapentaciclo[14.5.2.1^{7,11.0^{2,6.0^{1,9,23}}}]tetracosa-1(22),7,9,16(23),17,20-hexeno-15,24-diona

20 15 Se obtuvo como un subproducto del Ejemplo 14, Etapa C, y se aisló como un sólido blanco (5 mg, 9% de rendimiento) mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna del sistema Biotage SP4 C-18 25+M, 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua) del material bruto del Ejemplo 14, Etapa C. MS (apci) m/z = 370,2 (M+H).

25 **Ejemplo 16**

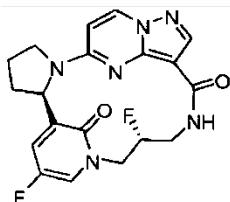


25 (6R)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{22,26}}}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

30 25 Etapa A: Preparación de (R)-N-(2-bromoetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una mezcla de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación B, 100 mg, 0,280 mmoles) y HATU (128 mg, 0,336 mmoles) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,146 ml, 0,840 mmoles), seguido de hidrobromuro de O-(2-bromoetil)hidroxilamina (74,2 mg, 0,336 mmoles) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4 C-18 25+M, 5 hasta 67% de acetonitrilo/agua) para producir el producto deseado como un sólido blancuzco (91 mg, 68% de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,0 (M+H).

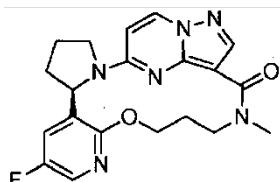
35 30 Etapa B: Preparación de (R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: Una mezcla de (R)-N-(2-bromoetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (70 mg, 0,146 mmoles) y HCl (dioxano 4 N, 3,65 ml, 14,6 mmoles) se cerró herméticamente en un tubo de presión y se calentó a 90°C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con MeOH, se concentró, y se secó a alto vacío para obtener el producto deseado, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional, suponiendo conversión cuantitativa.

40 35 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{21,26}}}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una mezcla de (R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (60 mg, 0,14 mmoles) y Cs_2CO_3 (232 mg, 0,71 mmoles) en DMF (1,4 ml) se calentó a 90°C durante 20 minutos para llegar a la terminación. La mezcla de reacción se filtró (papel GF/F) y se diluyó con agua (10 ml), y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El material bruto se purificó sobre cromatografía en columna de fase inversa (sistema Biotage SP4 C18 12+M, acetonitrilo/agua 5 hasta 55%) para producir una mezcla del producto final deseado e impurezas. Esta mezcla se purificó nuevamente 50 mediante TLC preparativa (10% de MeOH/DCM) para producir el producto del título puro como un sólido blanco (1 mg, 1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

Ejemplo 17

5 (6R,13R)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11,0}^{2,6,0}^{21,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona

10 Una disolución de (6R,13S)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo-[15.5.2.1^{7,11,0}^{2,6,0}^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona (Ejemplo 5; 10 mg, 0,0251 mmoles) en una mezcla de disolvente de DCM (0,3 ml) y 3 gotas de DMSO se trató con trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (7,87 μ l, 0,0427 mmoles) a 0°C, seguido de adición de una disolución en DCM (0,1 ml) de etanol (0,231 mg, 0,00502 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM, después se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (cartucho del sistema Biotage SP4 C18 12+M, acetonitrilo/agua 5 hasta 50%) para dar el producto del título como un sólido beige (1,3 mg, 12% de rendimiento). MS (apci) m/z = 401,2 (M+H).

Ejemplo 18

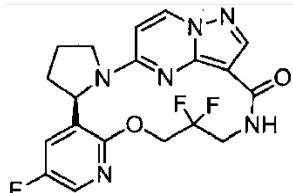
20 (6R)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6,0}^{7,12,0}^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

25 Etapa A: Preparación de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación B, 200 mg, 0,56 mmoles) e hidrocloruro de 3-cloro-N-metilpropan-1-amina (177 mg, 1,23 mmoles) en DMF (4 ml) se le añadió N-metilmorfolina (0,25 ml, 2,30 mmoles), seguido de HATU (234 mg, 0,616 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua, para producir el producto deseado como un sólido espumoso blanco (129 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) m/z = 447,0 (M+H).

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

40 Etapa C: Preparación de (6R)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6,0}^{7,12,0}^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una mezcla de (R)-N-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (50 mg, 0,12 mmoles) y Cs₂CO₃ (188 mg, 0,58 mmoles) en DMF (12 ml) se calentó a 90°C durante 15 minutos para llegar a la terminación. La mezcla de reacción se filtró, se aclaró con DMF, y se concentró. El material bruto se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua, para producir el producto del título como un polvo amarillo pálido (17 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

Ejemplo 19



5 (6*R*)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

10 Etapa A: Preparación de hidrocloruro de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol: A una disolución de benzaldehído (4,50 g, 42,4 mmoles) en EtOH (12 ml) se le añadió amoníaco acuoso (4,01 g, 65,9 mmoles) en varias porciones. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió (S)-2-(clorometil)oxirano (3,81 g, 41,2 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó entonces a 35-40°C con un manto de calentamiento durante 6 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró hasta 5 ml, y se añadió tolueno (5 ml). La mezcla se calentó hasta 36°C y se añadieron lentamente una disolución de HCl concentrado (6,09 g, 61,8 mmoles) y agua (5,9 ml) durante 5 minutos para mantener un intervalo de temperatura interna de reacción de 36-41°C. La mezcla bifásica se calentó a 42-45°C durante 3 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml). Las fases acuosas se combinaron, y se añadió etanol (10 ml). La mezcla se concentró hasta 10 ml, y se añadió etanol (6 × 10 ml), concentrando después de cada adición. Después de la última etapa de concentración, la suspensión se calentó hasta reflujo, se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se colocó a -20°C durante 18 horas. El producto se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con etanol frío, y se secó a vacío, para proporcionar el producto como un sólido cristalino blanco (3,58 g, 60% de rendimiento). RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 8,14 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 1H).

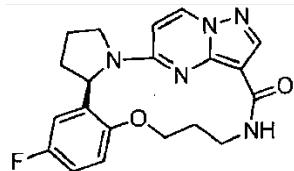
25 Etapa B: Preparación de *N*-(*(S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida: Preparada según el método descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo hidrocloruro de (*S*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (98,1 mg, 0,672 mmoles) por hidrocloruro de 3-cloro-*N*-metilpropan-1-amina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

30 Etapa C: Preparación de *(R)*-*N*-(3-cloro-2-oxopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una disolución de *N*-(*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (180 mg, 0,401 mmoles) en DCM (3 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (204 mg, 0,481 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua, para producir el producto deseado como un sólido espumoso blanco (114 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 447.0 (M+H)

35 Etapa D: Preparación de (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una disolución de (*R*)-*N*-(3-cloro-2-oxopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (114 mg, 0,255 mmoles) en DCM (3 ml) se le añadió Deoxofluor (0,103 ml, 0,561 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La reacción se paralizó con NaHCO₃ saturado (5 ml), se diluyó con DCM (5 ml), y se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 hasta 60% de acetonitrilo/agua, para producir el producto deseado como un sólido blanco (59 mg, 49% de rendimiento). MS (apci) m/z = 469,0 (M+H).
40

45 Etapa E: Preparación de (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida: Preparada según el método descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida por (*R*)-*N*-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida en la Etapa B. MS (apci) $m/z = 455.0$ ($M+H$)

55 Etapa F: Preparación de (6*R*)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona: Preparada según el mismo método como se describe en el Ejemplo 18, sustituyendo (*R*)-*N*-(3-cloro-2,2-difluoropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida por (*R*)-*N*-(3-cloropropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida en la Etapa C, y calentando a 110°C durante 5 horas, para proporcionar el producto del título como un sólido rosa pálido (6 mg, 11% de rendimiento). MS (apci) m/z = 419,3 (M+H).

Ejemplo 20

5 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentacyclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona

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

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

20 Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Preparado según el método descrito en la Preparación B, sustituyendo hidrocloruro de (R)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol por (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina en la Etapa C. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-65% de acetonitrilo/H₂O) para producir el producto puro (686 mg, 80% de rendimiento). MS (apci) m/z = 371,0 (M+H).

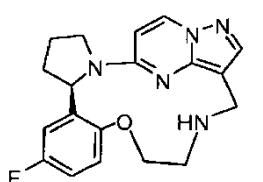
25 Etapa D: Preparación de (R)-5-(2-(2-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Una suspensión de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (280 mg, 0,756 mmoles), 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (263 mg, 0,983 mmoles) y K₂CO₃ (104 mg, 0,756 mmoles) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (5-80% de acetonitrilo/H₂O) para producir (R)-5-(2-(2-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (202 mg, 48% de rendimiento) como un aceite transparente. MS (apci) m/z = 558,0 (M+H).

35 Etapa E: Preparación de (R)-5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: Se combinaron (R)-5-(2-(2-(3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,359 mmoles) y monohidrato de hidrazina (115 mg, 3,59 mmoles) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) en una vasija cerrada herméticamente y se calentó a 60°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró, seguido de adición de NaOH (1 N, 2 ml). La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir (R)-5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (110 mg, 72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

40 Etapa F: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentacyclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona. Se combinaron (R)-5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (10 mg, 0,023 mmoles) y DI_EA (8,1 µl, 0,047 mmoles) en EtOH seco (0,1 ml) en una vasija cerrada herméticamente, y se calentó a 200°C toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-70% de acetonitrilo/H₂O) para producir el compuesto del título (4,5 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 382,2 (M+H).

Ejemplo 21

50 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentacyclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno



55 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentacyclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno

Etapa A: Preparación de (*R*)-4-fluoro-2-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenol: Una mezcla de hidrocloruro de (*R*)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol (Ejemplo 20, Etapa B, 1,50 g, 6,89 mmoles), DIEA (2,67 g, 20,7 mmoles), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (1,11 g, 7,24 mmoles) e isopropanol (1 ml) se calentó a 120°C toda la noche. La reacción se vertió en éter (50 ml) y se extrajo con NaOH (1N acuoso, 3 x 25 ml). Los extractos acuosos combinados se llevaron hasta pH 4 con HCl concentrado y se extrajeron con DCM. Los extractos de DCM combinados se filtraron a través de un papel separador de fases y se concentraron para proporcionar (*R*)-4-fluoro-2-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenol (1,82 g, 89% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 299,4 (M+H).

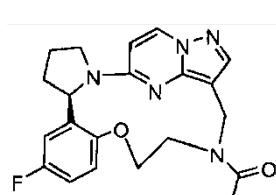
Etapa B: Preparación de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído: Después de añadir POCl₃ (221 µl, 2,41 mmoles) gota a gota a una disolución en DMF (4 ml) de (*R*)-4-fluoro-2-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenol (600 mg, 2,01 mmoles) a temperatura ambiente, la reacción se agitó durante 5 minutos antes de introducir NaOH (804 mg, 10,1 mmoles). La reacción se agitó durante otros 10 minutos antes de añadir HCl (dioxano 4 N, 3 ml), seguido de DCM (50 ml). Después de filtrar a través de Celite®, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70% de acetonitrilo/H₂O, para proporcionar (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (524 mg, 80% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 327,2 (M+H).

Etapa C: Preparación de (*R*)-2-(4-fluoro-2-(1-(3-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo: Una mezcla de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (159 mg, 0,487 mmoles), 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo (131 mg, 0,585 mmoles), carbonato de potasio (202 mg, 1,46 mmoles) y DMF (1 ml) se combinó en una vasija cerrada herméticamente y se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después a 60°C durante 3 horas. Después de diluir con DCM (20 ml), la reacción se filtró a través de Celite®, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70% de acetonitrilo/H₂O, para proporcionar (*R*)-2-(4-fluoro-2-(1-(3-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (198 mg, 86,6% de rendimiento) como un sólido amarillento. MS (apci) m/z = 370,4 (M+H - Boc).

Etapa D: Preparación de (*R*)-5-(2-(2-(2-aminoetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído: Se añadió HCl (dioxano 4 N, 80 µl, 0,32 mmoles) a una disolución en DCM (2 ml) de (*R*)-2-(4-fluoro-2-(1-(3-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (198 mg, 0,422 mmoles), y la reacción se purgó con N₂ y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de eliminar el disolvente, se introdujo NaOH (5 ml x 1N), y la mezcla de reacción se extrajo con varias porciones de DCM en un tubo separador de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar (*R*)-5-(2-(2-(2-aminoetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (155 mg, 99,5% de rendimiento), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente. MS (apci) m/z = 352,3 (M+H - H₂O).

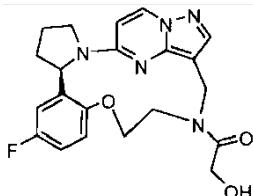
Etapa E: Preparación de (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno. Se añadió triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (46,7 mg, 0,629 mmoles) a una disolución en DCM (50 ml) de (*R*)-5-(2-(2-(2-aminoetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (155 mg, 0,420 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con varias porciones de DCM en un tubo separador de fases, y los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-90% de acetonitrilo-H₂O, para obtener el producto del título (32 mg, 21,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 354,2 (M+H).

Ejemplo 22



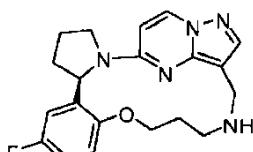
50 1-[(6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-16-il]etan-1-ona

55 Se añadió cloruro de acetilo (1,7 mg, 0,021 mmoles) a una disolución en DCM (0,5 ml) de (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno (Ejemplo 21, 5,0 mg, 0,014 mmoles), seguido de DIEA (7,4 µl, 0,042 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80% de acetonitrilo/H₂O, para proporcionar el producto del título (3,9 mg, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 396,2 (M+H).

Ejemplo 23

5 1-[(6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-16-il]-2-hidroxietan-1-ona

10 A una disolución en DCM (0,5 ml) de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno (Ejemplo 21, 6 mg, 0,017 mmoles) se le añadió acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (3,5 mg, 0,025 mmoles), seguido de DIEA (8,9 µl, 0,051 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se concentró, y se añadió MeOH (0,2 ml) seguido de hidróxido de sodio (6,8 mg, 0,085 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con varias porciones de DCM en un tubo separador de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70% de acetonitrilo/H₂O, para proporcionar el producto del título (3,6 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) m/z = 412,5 (M+H).

Ejemplo 24

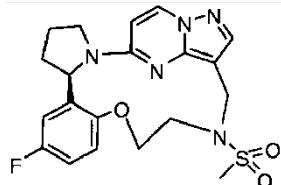
20 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno

25 Etapa A: Preparación de (R)-3-(4-fluoro-2-(1-(3-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)propilcarbamato de *terc*-butilo: Preparado según el método descrito en el Ejemplo 21, sustituyendo 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo por 3-bromopropilcarbamato de *terc*-butilo en la Etapa C para producir el producto deseado (119 mg, 84,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 384,2 (M+H - Boc).

30 Etapa B: Preparación de (R)-3-(4-fluoro-2-(1-(3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)propilcarbamato de *terc*-butilo: Una disolución de (R)-3-(4-fluoro-2-(1-(3-formilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)propilcarbamato de *terc*-butilo (85,0 mg, 0,176 mmoles) en MeOH (2 ml) se enfrió en primer lugar hasta 0°C, después se introdujo NaBH₄ (4,04 mg, 0,176 mmoles), y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM en un cartucho separador de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar (R)-3-(4-fluoro-2-(1-(3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)propilcarbamato de *terc*-butilo (86 mg, 101% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 468,1 (M+H - H₂O).

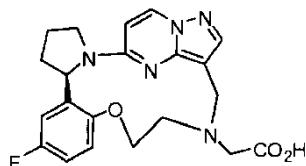
40 Etapa C: Preparación de hidrocloruro de (R)-(5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)metanol: Se disolvió (R)-3-(4-fluoro-2-(1-(3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-2-il)fenoxi)propilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,16 mmoles) en 2 ml de DCM y se trató con HCl (4 N en dioxano, 6,0 mg, 0,16 mmoles). La reacción se purgó con N₂, se tapó, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se concentró para proporcionar hidrocloruro de (R)-(5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)metanol (70 mg, 101% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 368,5 (M+H-H₂O).

45 Etapa D: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaaazapentaciclo-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno. Una mezcla de (R)-(5-(2-(2-(3-aminopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)metanol (50 mg, 0,130 mmoles), PS-PPh₃ (0,259 mmoles) y perclorometano (200 mg, 1,30 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-60% de acetonitrilo/H₂O, para producir el producto del título (27,4 mg, 57,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

Ejemplo 25

5 (6R)-9-fluoro-16-metanosulfonil-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno

10 A una disolución en DCM (0,5 ml) de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno (Ejemplo 21, 5 mg, 0,0141 mmoles) se le añadió 15 DIEA (2,46 µl, 0,0141 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,10 µl, 0,0141 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir MeOH (0,1 ml). La reacción se concentró y se purificó mediante chromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80% de acetonitrilo/H₂O, para proporcionar el producto del título (3,1 mg, 50,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 432,3 (M+H).

Ejemplo 26

20 Ácido 2-[(6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno-16-il]acético

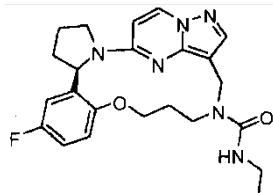
25 Una disolución de IPA (0,1 ml) de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo-[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno (Ejemplo 21, 5 mg, 0,014 mmoles), ácido 2-bromoacético (2,9 mg, 0,021 mmoles) y NaOH (1 N, 42 µl, 0,042 mmoles) se calentó a 60°C en una vasija cerrada herméticamente toda la noche, y después a 120°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante chromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50% de acetonitrilo/H₂O, para producir el producto del título (3,1 mg, 53% de rendimiento). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Ejemplo 27

30

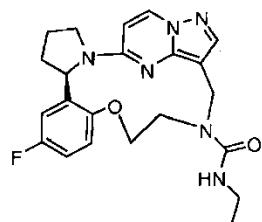
(6R)-9-fluoro-17-metanosulfonil-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno

35 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,69 µl, 0,0218 mmoles) a una disolución en DCM (0,5 ml) de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno (Ejemplo 24, 4,0 mg, 0,0109 mmoles), seguido de DIEA (9,48 µl, 0,0544 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró y se purificó mediante chromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80% de acetonitrilo/H₂O, para producir el compuesto del título (2,9 mg, 59,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 446,3 (M+H).

Ejemplo 28

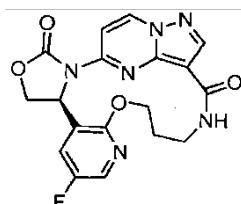
5 (6*R*)-N-ethyl-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno-17-carboxamida

10 A una disolución en DCM (0,5 ml) de (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno (Ejemplo 24, 4 mg, 0,011 mmoles) se le añadió isocianatoetano (1,5 mg, 0,022 mmoles) seguido de DIEA (1,9 μ l, 0,011 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80% de acetonitrilo/H₂O, para producir el compuesto del título (3,5 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) m/z = 439,1 (M+H).

Ejemplo 29

20 (6*R*)-N-ethyl-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo-[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno-16-carboxamida

25 A una disolución en DCM (0,5 ml) de (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno (Ejemplo 21, 5,5 mg, 0,016 mmoles) se le añadió isocianatoetano (1,5 mg, 0,022 mmoles), seguido de DIEA (1,9 μ l, 0,011 mmoles). Despues de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80% de acetonitrilo/H₂O, para producir el compuesto del título (3,3 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 425,4 (M+H).

Ejemplo 30

30 (6*S*)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepteno-3,18-diona

35 Etapa A: Preparación de (*S,E*)-N-(2-(terc-butildimethylsiloxy)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una disolución de (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinimida (3,3 g, 27,2 mmoles) en DCM (50 ml) se le añadió 2-(terc-butildimethylsiloxy)acetaldehído (4,98 g, 28,6 mmoles) seguido de sulfato de cobre anhídrico (8,69 g, 54,5 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y después se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 10% de EtOAc/hexanos, para producir (*S,E*)-N-(2-(terc-butildimethylsiloxy)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,54 g, 73% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, *J*=2,7 Hz), 1,11 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

45 Etapa B: Preparación de (*S*)-N-((*S*)-2-(terc-butildimethylsiloxy)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una disolución de n-butil-litio (10,8 ml, 17,3 mmoles, 1,6 M en hexanos) en tolueno (100 ml) a -78°C

se añadió una disolución de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (3,27 g, 15,9 mmoles) en tolueno (5 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y después se trató con una disolución de (S,E)-N-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,0 g, 14,4 mmoles) en tolueno (10 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65°C. Después de agitar a -78°C durante 3 horas, la mezcla se trató con salmuera (100 ml) y con EtOAc (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 10% de EtOAc/hexanos hasta 20% de EtOAc/hexanos, para producir (S)-N-((S)-2-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,40 g, 24% de rendimiento) mezclada con una impureza menos polar como un aceite incoloro. MS (apci) m/z = 405,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de (S)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)etanol: A una disolución de (S)-N-((S)-2-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,40 g, 3,46 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió HCl 4N/dioxano (8,65 ml, 34,6 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró y se secó a vacío para producir dihidrocloruro de (S)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)etanol como un aceite amarillo que se usó sin purificación, suponiendo 100% de rendimiento. MS (apci) m/z = 186,9 (M+H).

Etapa D: Preparación de (S)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)oxazolidin-2-ona: A una disolución de dihidrocloruro de (S)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)etanol (897 mg, 3,46 mmoles) en KOH (10 ml, 24,2 mmoles, 2,42 M en agua) se le añadió THF (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató con trifosgeno (1,03 g, 3,46 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente con agitación durante 16 horas, después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó a presión reducida para producir (S)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)oxazolidin-2-ona (254 mg, 35% de rendimiento) como un polvo blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,61 (Br S, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

Etapa E: Preparación de (S)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de (S)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)oxazolidin-2-ona (254 mg, 1,20 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (58 mg, 1,44 mmoles, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se trató con 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (270 mg, 1,20 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó durante 48 horas, después se trató con disolución saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 10 ml) y con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 20% de EtOAc/hexanos hasta 66% de EtOAc/hexanos, para producir (S)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (311 mg, 65% de rendimiento) como una espuma blanca. MS (apci) m/z = 401,9 (M+H).

Etapa F: Preparación de ácido (S)-5-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxietilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A una disolución de (S)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (311 mg, 0,77 mmoles) en una mezcla de MeOH:THF:H₂O 1:1:1 (15 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (97,6 mg, 2,32 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después a 50°C durante 19 horas, después se concentró hasta 1/3 de su volumen, se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con Et₂O, y después se secó a presión reducida para producir ácido (S)-5-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxietilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (121 mg, 45% de rendimiento) como un polvo blanco. MS (apci) m/z = 347,9 (M+H).

Etapa G: Preparación de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxietilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido (S)-5-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxietilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 0,14 mmoles) en DCM (2 ml) se le añadió HOBT (44 mg, 0,29 mmoles) seguido de EDCI (83 mg, 0,43 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se trató con trietilamina (100 µl, 0,72 mmoles) seguido de hidrocloruro de 3-cloro-propilamina (56 mg, 0,43 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, después se añadió DMF (2 ml), y la agitación se continuó durante 48 horas. La mezcla se repartió entre disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (20 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 10 ml) y con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir (S)-N-(3-cloropropil)-5-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxietilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (60 mg, 99% de rendimiento) como una espuma amarilla pálida que se usó sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 423,0 (M+H).

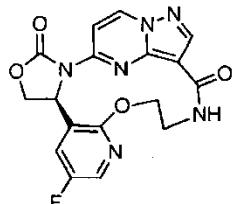
Etapa H: Preparación de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una disolución de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-

hidroxetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (60 mg, 0,14 mmoles) en ACN (2 ml) se le añadió CDI (35 mg, 0,21 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se repartió entre disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (10 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 1% de MeOH/DCM, para producir (S)-N-(3-cloropropil)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (37 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 449,0 (M+H).

- 10 Etapa I: Preparación de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: Una suspensión de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (37 mg, 0,08 mmoles) en HCl 4N/dioxano (4 ml) se agitó a 85°C durante 17 horas y después a temperatura ambiente durante 48 horas. La disolución resultante se concentró hasta 1/2 de su volumen, se transfirió a un tubo cerrado herméticamente, se trató con HCl 4N/dioxano (2 ml) y se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla heterogénea se concentró, se secó a presión reducida y se usó directamente en la etapa siguiente, suponiendo 100% de rendimiento. MS (apci) m/z = 435,1 (M+H).

- 20 Etapa J: Preparación de (6S)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepteno-3,18-diona: A una disolución de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (35 mg, 0,08 mmoles) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (79 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a 65°C durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se trató con agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 10 ml) y con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó vía cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 2% de MeOH/DCM, para producir el compuesto del título (13 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanco amorfio. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

Ejemplo 31

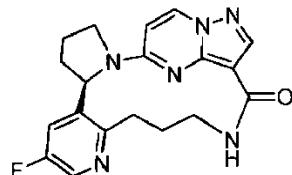


- 30 (6S)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-hepteno-3,17-diona
- 35 Etapa A: Preparación de ácido 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A una disolución de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A; 2,0 g, 9,65 mmoles) en una mezcla 2:1 de THF:MeOH, (40 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (29 ml, 29,0 mmoles, 1,0 M en agua). La disolución se agitó a refugio durante 16 horas, después se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se acidificó con HCl 6M. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y con Et₂O, y después se secó a presión reducida para producir ácido 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,18 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN 1H (d₆-DMSO) δ 8,50 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 8,02 (s, 2H), 6,07 (d, 2H, J = 8,2 Hz).
- 45 Etapa B: Preparación de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonilo: A una suspensión de ácido 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,18 g, 6,59 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (10 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y después se agitó a 60°C durante 16 horas. La disolución enfriada se purgó con N₂ durante 20 minutos, después se diluyó con 50% de EtOAc/hexanos (100 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se decantó, se trató con Na₂CO₃ y con carbón activado, se agitó durante 5 minutos, después se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (100 ml), se trató con carbón activado y se filtró a través de Celite® de nuevo. El filtrado se concentró y se secó a presión reducida para producir cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonilo (800 mg, 56% de rendimiento) como un sólido de color crema. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,16 (m, 1H).
- 55 Etapa C: Preparación de 5-cloro-N-(2-cloroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una suspensión de cloruro de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonilo (284 mg, 1,31 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió DIEA (1,14 ml, 6,57 mmoles). La disolución se enfrió hasta 0°C, después se trató con hidrocloruro de 2-cloroetilamina (183 mg, 1,58 mmoles) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua (30 ml) y DCM (30 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir 5-cloro-N-(2-cloroethyl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (290 mg, 85% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 258,9 (M+H).

- 5 Etapa D: Preparación de (S)-N-(2-cloroethyl)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una disolución de (S)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)oxazolidin-2-ona (preparada según el Ejemplo 30; 50 mg, 0,236 mmoles) en DMF (1 ml) se le añadió hidruro de sodio (11 mg, 0,28 mmoles, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se trató con 5-cloro-N-(2-cloroethyl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (61 mg, 0,236 mmoles). La mezcla se agitó 16 horas, y después se trató con disolución saturada de NH_4Cl (10 ml) y agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y Et_2O , y después se secó a presión reducida para producir (S)-N-(2-cloroethyl)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (83 mg, 81% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 434,9 (M+H).
- 10 15 Etapa E: Preparación de (S)-N-(2-cloroethyl)-5-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: Una suspensión de (S)-N-(2-cloroethyl)-5-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (80 mg, 0,18 mmoles) en HCl 5-6N/IPA (2,5 ml) se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 horas. La mezcla enfriada se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se concentró dos veces en Et_2O y se secó a presión reducida para producir (S)-N-(2-cloroethyl)-5-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (63 mg, 82% de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 421,0 (M+H).
- 20 25 Etapa F: Preparación de (6S)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-hepteno-3,17-diona: Preparada según el método del Ejemplo 30, Etapa J, usando (S)-N-(2-cloroethyl)-5-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en lugar de (S)-N-(3-cloropropil)-5-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-oxooxazolidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida, para producir el compuesto del título (14 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

30 **Ejemplo 32**



35 (6R)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

40 Etapa A: Preparación de (R)-5-(2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 12, Etapa C; 153 mg, 0,392 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (122 mg, 0,785 mmoles), yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,0578 mmoles), trifenilfosfina (82,4 mg, 0,314 mmoles), cloruro de di-trifenilfosfina paladio (II) (116 mg, 0,165 mmoles), y diisopropilamina (99,3 mg, 0,981 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 95°C durante 8 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 33% de $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$, para producir el producto final mezclado con Ph_3P (160 mg, 80,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 508,9 (M+H).

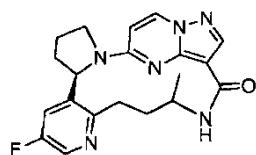
45 Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A (R)-5-(2-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,315 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió dihidroxipaladio (101 mg, 0,144 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un balón de hidrógeno durante 6 horas, después se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró, y el residuo resultante se trató con HCl 4 M en dioxano (3 ml). Despues de agitar durante 30 minutos, la disolución se concentró para producir el producto como una sal de HCl (140 mg, 108% de rendimiento). MS (apci) m/z = 413,0 (M+H).

50 Etapa C: Preparación de ácido (R)-5-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A hidrocloruro de (R)-5-(2-(3-aminopropil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,356 mmoles) en THF/MeOH (2 ml/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,1 ml, 2,20 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 5 horas, y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se lavó con Et_2O (2 x 5 ml), después se neutralizó con HCl (1M) hasta $\text{pH} = 4$. La disolución acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró a presión reducida para dar el producto bruto deseado (16,0 mg, 11,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 385,0 (M+H).

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

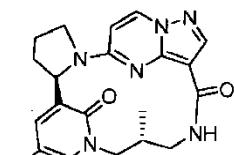
Ejemplo 33



15 (6*R*)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

20 Preparada según el método de Ejemplo 37, sustituyendo 2-metilbut-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo por but-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo en la Etapa B, para producir el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros. MS (apci) m/z = 381,2 (M+H).

Ejemplo 34



25 (6*R*,13*R*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona

30 Etapa A: Preparación de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo: A una suspensión de ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación B; 5,01 g, 14,0 mmoles) en MeOH (150 ml) se le añadió gota a gota TMSCHN₂ (8,41 ml, 16,8 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se paralizó con 1 ml de ácido acético. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó a alto vacío para dar el éster metílico bruto. Al éster metílico bruto se le añadió HCl 4N en dioxano (100 ml), y la reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto deseado (4,67 g, 93,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 357,9 (M+H).

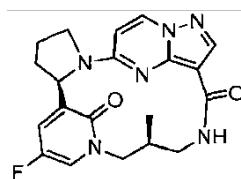
40 Etapa B: Preparación de 5-((*R*)-2-(1-((*S*)-3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (202 mg, 0,565 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro de litio (22,5 mg, 2,83 mmoles) y (*R*)-2-(3-bromo-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona (preparada según el procedimiento descrito en Euro. J. Med. Chem. 2000, 147-156) (239 mg, 0,848 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas a 70°C, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 66% de EtOAc/hexanos para producir el producto (110 mg, 34,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,0 (M+H).

50 Etapa C: Preparación de 5-((*R*)-2-(1-((*R*)-3-amino-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 5-((*R*)-2-(1-((*S*)-3-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,197 mmoles) en MeOH/THF (3 ml/3 ml) se le añadió hidrazina (31,6 mg, 0,985 mmoles). La reacción se agitó durante 14 horas a 50°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (5 ml), agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna en sílice, eluyendo con EtOAc/MeOH/NH₄OH 10:1:0,1, para dar el producto deseado (65 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Etapa D: Preparación de (6*R*,13*R*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaclo[15.5.2.1^{7,11.0^{2,6.0^{20,24]}}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona: A una disolución de 5-((*R*)-2-(1-((*R*)-3-amino-2-metilpropil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (65 mg, 0,15 mmoles) en THF/MeOH (6 ml/2 ml) se le añadió hidróxido de litio (455 μ l, 0,91 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 3 horas, y después se paralizó con cloruro de hidrógeno (910 μ l, 0,91 mmoles). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó a alto vacío. Al residuo bruto resultante se añadió DMF (10 ml), HATU (115 mg, 0,30 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (78 mg, 0,61 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 10% de MeOH/EtOAc, para producir el compuesto del título (6,0 mg, 10% de rendimiento). MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).}

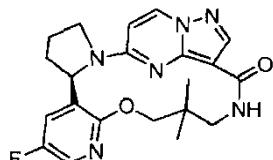
15 **Ejemplo 35**



20 (6*R*,13*S*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaclo[15.5.2.1^{7,11.0^{2,6.0^{20,24]}}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona}

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

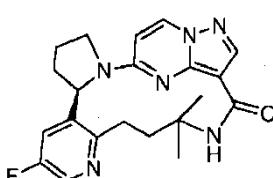
25 **Ejemplo 36**



30 (6*R*)-9-fluoro-15,15-dimetil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaclo[17.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{22,26]}}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona}

Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 3, sustituyendo 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol por 3-aminopropan-1-ol en la Etapa A. MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

35 **Ejemplo 37**



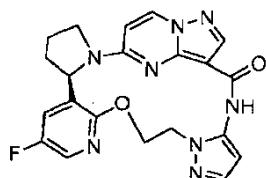
40 (6*R*)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaclo[16.5.2.0^{2,6.0^{7,12.0^{21,25]}}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona}

Etapa A: Preparación de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil-sulfoniloxy)piridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (preparado según el Ejemplo 34, Etapa A; 2,31 g, 6,46 mmoles) en DMF (20 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil-sulfoniloxy)metanosulfonamida (2,54 g, 7,11 mmoles) y trietilamina (0,785 g, 7,76 mmoles). La reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 33% de EtOAc/hexanos, para producir el producto deseado (2,36 g, 74,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 490,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de (*R*)-5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo: A (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometilsulfoniloxi)piridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (503 mg, 1,03 mmoles) en DMF (2 ml) se le añadió 2-metilbut-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (377 mg, 2,06 mmoles), yoduro de cobre (I) (39,1 mg, 0,206 mmoles), cloruro de di-trifenilfosfina paladio (II) (144 mg, 0,206 mmoles), diisopropilamina (260 mg, 2,57 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 65°C durante 8 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 66% de EtOAc/hexanos, para dar (*R*)-5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbut-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo mezclado con Ph₃P, que se hidrogenó inmediatamente usando dihidroxipaladio sobre carbono (200 mg, 0,285 mmoles) en MeOH (20 ml) en un balón de H₂ durante 15 horas. Después de filtrar a través de una almohadilla de Celite® y lavar con MeOH, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 66% de EtOAc/hexanos, para producir el producto (166 mg, 30,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de (*6R*)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona: A (*R*)-5-(2-(2-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutil)-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo (166 mg, 0,315 mmoles) en THF/MeOH (3 ml/1 ml) se le añadió hidróxido de litio (946 µl, 1,89 mmoles). La vasija de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se secó entonces a presión reducida, y se añadió HCl (4 ml, 4M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, después el disolvente se eliminó, y el residuo se secó a alto vacío durante dos horas. Después, al residuo se añadió DMF (8 ml), HOBT-H₂O (96,5 mg, 0,630 mmoles), EDCI (121 mg, 0,630 mmoles) y trietilamina (159 mg, 1,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 18 horas, y después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 5% de MeOH/DCM, para producir el compuesto del título (60,0 mg, 48,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 395,1 (M+H).

Ejemplo 38

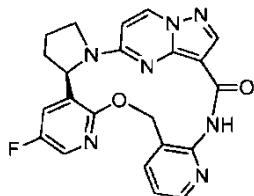


(6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,17,21,25,26,29-octaazahexaciclo[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-nonaen-22-ona

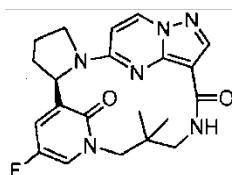
Etapa A: Preparación de 1-(2-(*terc*-bulidifenilsiloxi)ethyl)-1*H*-pirazol-5-amina: A una suspensión de 2-(5-amino-1*H*-pirazol-1-il)etanol (2,07 g, 16,0 mmoles) y 1*H*-imidazol (5,43 g, 79,8 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota *terc*-butilclorodifenilsilano (4,96 ml, 19,1 mmoles). La reacción se agitó durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con DCM (40 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (10 ml), con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml), y después se concentró para dar el producto deseado bruto (5,62 g, 96,4% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa B: Preparación de (*R*)-*N*-(1-(2-(*terc*-butidifenilsiloxi)ethyl)-1*H*-pirazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (220 mg, 0,616 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (106 µl, 0,677 mmoles) y trietilamina (81,0 mg, 0,800 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas, y se añadió 1-(2-(*terc*-butidifenilsiloxi)ethyl)-1*H*-pirazol-5-amina (338 mg, 0,923 mmoles) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice para producir el producto deseado (201 mg, 46,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 705,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de (*6R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,17,21,25,26,29-octaazahexaciclo[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-nonaen-22-ona: Una suspensión de (*R*)-*N*-(1-(2-(*terc*-butidifenilsiloxi)ethyl)-1*H*-pirazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (201 mg, 0,285 mmoles) en HCl 4M en dioxano (6 ml) se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (5 ml), con agua (5 ml) y con salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró para dar (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida bruta, a la que se añadió THF (20 ml), DEAD (53,9 µl, 0,342 mmoles) y trifenilfosfina (89,8 mg, 0,342 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, y después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, para producir el compuesto del título (1,8 mg, 1,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

Ejemplo 39

- 5 (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,19,21,25,26,29-heptaazahexaciclo[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-decaen-22-ona
- 10 Etapa A: Preparación de 3-((terc-butildifenilsiloxi)metil)piridin-2-amina: A una suspensión de (2-aminopiridin-3-il)metanol (2,19 g, 17,6 mmoles) y 1*H*-imidazol (6,00 g, 88,2 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota *terc*-butilclorodifenilsilano (5,49 ml, 21,2 mmoles). La reacción se agitó durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con DCM (40 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (10 ml), con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml) y después se concentró para dar producto bruto (6,03 g, 94,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 363,1 (M+H).
- 15 Etapa B: Preparación de (6R)-9-fluoro-13-oxa-2,11,19,21,25,26,29-heptaazahexaciclo[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-decaen-22-ona: A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (303 mg, 0,848 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió trietilamina (103 mg, 1,02 mmoles), seguido de adición gota a gota de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (227 mg, 0,933 mmoles). La reacción se agitó durante dos horas. Se añadió 3-((terc-butildifenilsiloxi)metil)piridin-2-amina (369 mg, 1,02 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, para dar (R)-N-(3-((terc-butildifenilsiloxi)metil)piridin-2-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida, a la que se añadió THF (5 ml) y TBAF (848 µl, 0,848 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, después se paralizó con NH₄Cl saturado (1 ml) y después se concentró a presión reducida para dar (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida bruta, a la que se añadió HCl (4M en dioxano, 5 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (20 ml), y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (5 ml), con agua (5 ml) y con salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar (R)-N-(3-(clorometil)piridin-2-il)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida bruta, a la que se añadió DMF (10 ml) y Cs₂CO₃ (276 mg, 0,848 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 4 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, para producir el compuesto del título (8,0 mg, 2,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 432,3 (M+H).

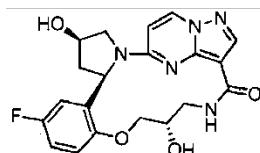
Ejemplo 40

- 40 (6R)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona
- 45 Etapa A: Preparación de hidrobromuro de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-amina: Una mezcla de 2-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)isoindolin-1,3-diona (1,00 g, 3,38 mmoles) en HBr acuoso al 48% (10 ml) se puso a reflugio durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los sólidos formados se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material bruto que se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x), seguido de acetonitrilo hasta que se formaron sólidos. El material bruto se trituró con éter y se secó a presión reducida, para producir hidrobromuro de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-amina (0,816 g, 3,07 mmoles, 91,0% de rendimiento) (confirmada mediante RMN ¹H y posAPCI-MS). El producto aislado se usó directamente sin purificación adicional.
- 50 Etapa B: Preparación de (R)-N-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una disolución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación B; 150 mg, 0,420 mmoles), EDCI (88,5 mg, 0,462 mmoles), y HOBT-H₂O

(70,7 mg, 0,462 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió hidrobromuro de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-amina (124 mg, 0,504 mmoles) seguido de trietilamina (55,2 mg, 0,546 mmoles). La reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 50% de EtOAc/hexanos, para proporcionar (*R*)-*N*-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (180 mg), a la que se añadió HCl (5 ml, 4M en dioxano). La reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 20% de hexanos/EtOAc, para proporcionar el producto deseado (130 mg, 63% de rendimiento).

- 5 Etapa C: Preparación de (6*R*)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1<sup>7,11,0^{2,6,0^{20,24]}}]
pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexeno-16,25-diona: A una disolución de (*R*)-*N*-(3-bromo-2,2-dimetilpropil)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (30 mg, 0,061 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota 2-metilpropan-2-olato de potasio (153 µl, 0,15 mmoles). La reacción se calentó a 50°C durante dos horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,0 (M+H).</sup>
- 10 15

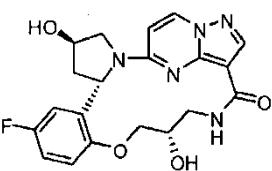
Ejemplo 41



- 20 (4*R*,6*R*,15*S*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6,0^{7,12,0^{22,26]}}]
hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona</sup>
- 25 Etapa A: Preparación de *N*-(*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido (*R*)-5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Preparación D; 0,0339 g, 0,0946 mmoles) y HATU (0,0540 g, 0,142 mmoles) en DMF (0,5 ml) a 0°C se le añadió hidrocloruro de (*S*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (Ejemplo 19, Etapa A; 0,0155 g, 0,142 mmoles; preparado según el método descrito en Org. Process Res. Dev. 2003, vol. 7, p. 533) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0494 ml, 0,284 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida, para dar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 0-20% de MeOH/DCM, para producir *N*-(*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida
- 30 35 (como una mezcla de isómeros cis y trans, 0,0407 g, 82,2% de rendimiento, 86% de pureza). LC/MS (ES+APCI) m/z = 448,1 (M-H).

Etapa B: Preparación de (4*R*,6*R*,15*S*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6,0^{7,12,0^{22,26]}}]
hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una mezcla de *N*-(*S*)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((*R*)-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (0,0407 g, 0,0778 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,127 g, 0,389 mmoles) en DMF (3,6 ml) se calentó a 85°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 0-20% de MeOH/EtOAc, para producir el producto bruto. El material bruto se purificó usando cromatografía en columna quiral (columna Chiral Tech OD-H, 20% de EtOH en hexanos). El aislamiento del material que tiene un tiempo de retención de alrededor de 21,8 minutos produjo el compuesto del título (0,0052 g, 16,2% de rendimiento). La estereoquímica del compuesto del título se confirmó mediante experimento de RMN ¹H nOe. LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,1 (M+H).</sup>

Ejemplo 41-B

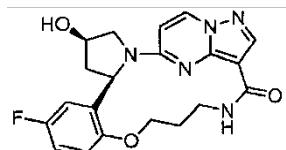


(4*R*,6*S*,15*S*)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0<sup>2,6,0^{7,12,0^{22,26]}}]
hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona</sup>

El compuesto del título se aisló durante la separación quiral dada a conocer en el Ejemplo 41 a partir de las fracciones que tienen un tiempo de retención de alrededor de 30,6 minutos, para proporcionar 5,4 mg (16,8% de rendimiento) del compuesto que se ha podido aislar junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó mediante experimento de RMN ^1H nOe, LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,1 (M+H).

5

Ejemplo 42



10

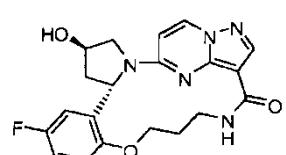
(4R,6R)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0 2,6 .0 7,12 .0 22,26]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona

15

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

20

Ejemplo 42-B

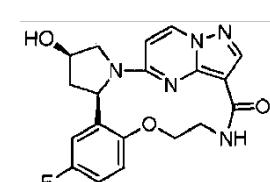


25

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

30

Ejemplo 43



35

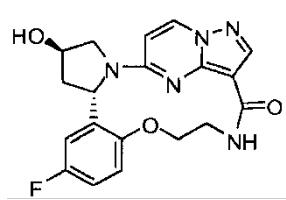
(4R,6R)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0 2,6 .0 7,12 .0 21,25]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

40

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

45

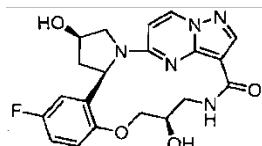
Ejemplo 43-B



(4*R*,6*S*)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona

5 El compuesto del título se aisló durante la separación quiral dada a conocer en el Ejemplo 43 aislando las fracciones que tienen un tiempo de retención de alrededor de 21,3 minutos (15,9 mg, 21,1% de rendimiento) que se pudieron aislar junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó mediante experimento de RMN ¹H nOe, LC/MS (ES+APCI) m/z = 384,1 (M+H).

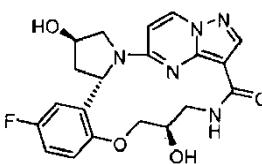
10 **Ejemplo 44**



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

20 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 41, sustituyendo hidrocloruro de (*R*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, Etapa A usando (*R*)-2-(clorometil)oxirano) por hidrocloruro de (*S*)-1-amino-3-cloropropan-2-ol en la Etapa A. El material bruto se purificó sobre una columna de gel sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ hasta NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂ (0,5:5:95) (4 pasadas). Las fracciones que contienen el compuesto que eluye más temprano se recogieron para proporcionar 12 mg (10,9% de rendimiento) del material deseado. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó mediante experimento de RMN ¹H nOe. LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,0 (M+H).

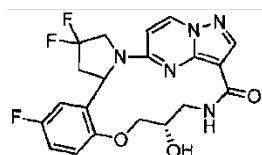
25 **Ejemplo 44-B**



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

35 El compuesto del título se aisló durante la purificación dada en el Ejemplo 44. Las fracciones que contienen el compuesto que eluye más tarde se recogieron para proporcionar 15 mg (13,6% de rendimiento) del compuesto del título, que se pudo aislar junto con el enantiómero y/o uno o más diastereómeros. La estereoquímica del compuesto del título se confirmó mediante experimento de RMN ¹H nOe; LC/MS (ES+APCI) m/z = 414,1 (M+H).

40 **Ejemplo 45**



40 Diastereómero 1 y Diastereómero 2 de (15*S*)-4,4,9-trifluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona

45 Etapa A: Preparación de hidrocloruro de (*R*)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol: A una disolución de (*R*)-4-(terc-butildimetilsiloxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 2,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C se le añadió HCl 4 M en dioxano (5,93 ml, 23,7 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto, que se trituró con éter. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a presión reducida, para producir hidrocloruro de (*R*)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol (0,577 g, 2,33 mmoles, 98,2% de rendimiento). MS (APCI) m/z = 212,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,541 g, 2,61 mmoles) y reactivo de BOP (1,57 g, 3,56 mmoles) en DMF/CH₂Cl₂ (3 ml/3 ml) a 0°C se le añadió hidrocloruro de (R)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol (0,588 g, 2,37 mmoles) seguido de DIEA (1,66 ml, 9,50 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material bruto, que se diluyó de nuevo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ hasta 5% de MeOH en CH₂Cl₂, para producir (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,735 g, 1,84 mmoles, 77,3% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 401,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (0,233 g, 0,549 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,2 ml) a 0°C se le añadió una disolución de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,499 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se paralizó con NaHCO₃ saturado acuoso (5 ml) que contiene Na₂S₂O₃ (0,608 g, 3,85 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (10 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,164 g, 82,4% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 399,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,162 g, 0,407 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió una disolución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,134 ml, 0,691 mmoles) seguido de EtOH (0,00475 ml, 0,0813 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso (6 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc/hexanos, para producir 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,126 g, 65,6% de rendimiento). MS (APCI) m/z = 420,9 (M+H).

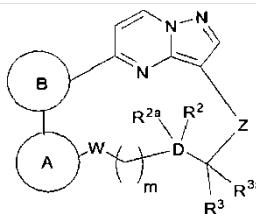
Etapa E: Preparación de ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico: A una disolución de 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,126 g, 0,267 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) a 0°C se añadió BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (1,50 ml, 1,50 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO₃ saturado acuoso (3 ml). La capa acuosa se acidificó entonces hasta alrededor de pH 3 con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo y ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico. Esta mezcla se recogió en MeOH-THF (0,25 ml/0,75 ml) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH acuoso 2 N (0,667 ml, 1,33 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se diluyó con 5 ml de EtOAc y se acidificó hasta pH 3 hasta 4 con HCl acuoso 6 N con agitación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (0,094 g, 93,1% de rendimiento). MS (APCI) m/z = 378,9 (M+H).

Etapa F: Preparación de N-((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: A una mezcla de ácido 5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (0,047 g, 0,124 mmoles) y HOBT (0,0252 g, 0,186 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió EDCI (0,0357 g, 0,186 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió hidrocloruro de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol (Ejemplo 19, Etapa A; 0,0218 g, 0,149 mmoles) seguido de DIEA (0,0656 ml, 0,373 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y la capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de salmuera y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de salmuera y agua (15 ml) y se combinaron con la capa orgánica obtenida previamente. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir N-((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (0,061 g, 105% de rendimiento). LC/MS (ES+APCI) m/z = 468,1 (M-H).

Etapa G: Preparación de Diastereómeros 1 y 2 de (15S)-4,4,9-trifluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(2S),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona: Una mezcla de *N*-((S)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-(4,4-difluoro-2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (0,060 g, 0,128 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,208 g, 0,639 mmoles) en DMF (6,4 ml) se calentó a 85°C durante 5 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel sílice (CH₂Cl₂ hasta NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂ = 0,5:5:95) para producir una mezcla de los diastereómeros. Los diastereómeros aislados se purificaron posteriormente mediante cromatografía en columna quiral (columna Chiral Tech OD-H, 20% de EtOH en hexanos). Las fracciones que tienen un tiempo de retención de alrededor de 17,1 10 minutos se aislaron para producir el compuesto del título denominado como Diastereómero 1 (11 mg, 20% de rendimiento; MS (APCI) m/z = 434,2 (M+H). Las fracciones que tienen un tiempo de retención de alrededor de 21,0 minutos se aislaron para proporcionar el compuesto del título denominado como Diastereómero 2 (13 mg; 24% de rendimiento); MS (APCI) m/z = 434,2 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I

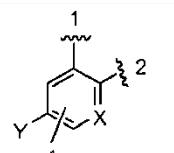


5

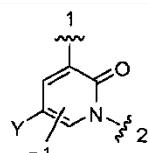
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

el anillo A se selecciona de entre los anillos A-1, A-2 y A-3 que presentan las estructuras:

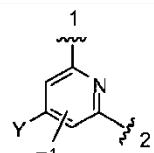
10



A-1



A-2



A-3

15

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

15

X es N o CH;

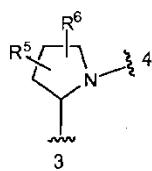
20

Y es H o F;

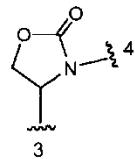
20

R¹ es H, alcoxi (C1-3) o halógeno;

el anillo B se selecciona de entre los anillos B-1 y B-2 que presentan las estructuras:



B-1



B-2

25

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

30

W es O, NH o CH₂, en el que cuando el anillo A es A-2, entonces W es CH₂;

30

m es 0, 1 o 2;

35

D es carbono, R² y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH), y R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3), o

35

D es carbono o nitrógeno, R² y R³ están ausentes, y R^{2a} y R^{3a} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos anulares;

40

Z es *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- o *-OC(=O)-, en el que el asterisco indica el punto de unión de Z al carbono portador de R³;

R^{4a} es H, alquilo (C1-6), fluorooalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6) o dihidroxi(alquilo de C2-6);

R^{4b} es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), difluoroalquilo (C1-6), trifluoroalquilo (C1-6), hidroxi(alquilo de C1-6), dihidroxi(alquilo de C2-6), (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- o (alquilo de C1-6)NH(CO)-;

5 Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6);

10 Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo (C1-6), y alcoxi (C1-6); y

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H.

15 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Z es $^*NR^{4a}C(=O)-$, $^*ONHC(=O)-$ o $^*NR^{4b}CH_2-$.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^{4a} es hidrógeno o en el que R^{4b} es H.

20 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que D es carbono, R^2 y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH (con la condición de que R^2 y R^{2a} no sean ambos OH), y R^3 y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^2 y R^{2a} son cada uno hidrógeno.

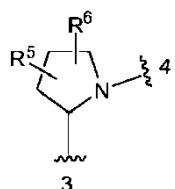
25 7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que:

R^3 y R^{3a} son H; o

R^{3a} es metilo y R^3 es H; o

30 R^3 y R^{3a} son ambos metilo.

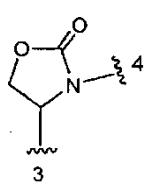
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anillo B es un anillo B-1:



B-1 ; y

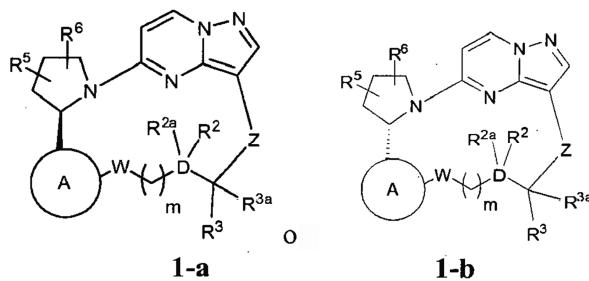
35 R^5 y R^6 son independientemente H, F, OH, metilo, etilo, $HOCH_2-$ o $HOCH_2CH_2-$.

9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el anillo B es un anillo B-2:



B-2

40 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que presenta la configuración absoluta de la Figura 1-a o de la Figura 1-b:



11. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 5 - (6*R*)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;

10 - (6*R*)-12-oxa-2,16,20,21,24,26-hexaazapentaciclo[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]hexacosa-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-hepten-17-ona;

15 - (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;

20 - (6*R*)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;

25 - (6*R*)-9-fluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;

30 - (6*R*,13*R*)-9-fluoro-13-hidroxi-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;

35 - (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;

40 - (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexaazapentaciclo[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]heptacosa-1(26),7,9,11,20(27),21,24-hepten-19-ona;

45 - (6*R*)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]hexacosa-1(24),7,9,18(25),19,22-hexen-17,26-diona;

50 - (6*R*)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-heptaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;

55 - (6*R*)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;

- (6*R*)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;

- (6*R*)-9-fluoro-14-oxa-2,11,18,19,22-pentaazapentaciclo[14.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{19,23}]tetracosa-1(22),7,9,16(23),17,20-hexen-15,24-diona;

- (6*R*)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;

- (6*R*,13*R*)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;

- (6*R*)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;

- (6*R*)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;
- 5 - (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;
- (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno;
- 10 - 1-[(6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-16-il]etan-1-ona;
- 1-[(6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-16-il]-2-hidroxietan-1-ona;
- 15 - (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno;
- (6*R*)-9-fluoro-16-metanosulfonil-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepteno;
- 20 - ácido 2-[(6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-16-il]acético;
- 25 - (6*R*)-9-fluoro-17-metanosulfonil-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepteno;
- (6*R*)-N-etyl-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-pentaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-17-carboxamida;
- 30 - (6*R*)-N-etyl-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-16-carboxamida;
- (6*S*)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-3,18-diona;
- 35 - (6*S*)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-hepten-3,17-diona;
- (6*R*)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;
- 40 - (6*R*)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;
- 45 - (6*R*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;
- 50 - (6*R*,13*S*)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;
- (6*R*)-9-fluoro-15,15-dimetil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-hepten-18-ona;
- 55 - (6*R*)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;
- (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,17,21,25,26,29-octaazahexaciclo[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-nonaen-22-ona;
- (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,19,21,25,26,29-heptaazahexaciclo[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-decaen-22-ona;
- 60 - (6*R*)-9-fluoro-13-oxa-2,11,13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexen-16,25-diona;

- (4R,6R,15S)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona;

5 - (4R,6S,15S)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona;

10 - (4R,6R)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona;

15 - (4R,6S)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona;

20 - (4R,6R)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-petaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;

25 - (4R,6S)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-petaazapentaciclo[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-ona;

20 - (4R,6R,15R)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona;

25 - (4R,6S,15R)-9-fluoro-4,15-dihidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona; y

25 - (15S)-4,4,9-trifluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-petaazapentaciclo[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-hepten-18-ona.

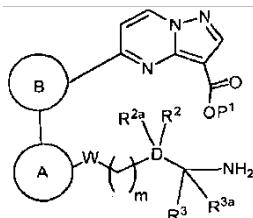
30 12. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 13. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su utilización en terapia.

35 14. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente del mismo, para su utilización en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por Trypanosoma cruzi.

40 15. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

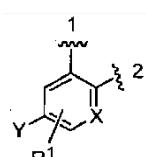
(a) para un compuesto de fórmula I en la que Z es *-NHC(=O)-, y el anillo A, el anillo B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula II



45 II

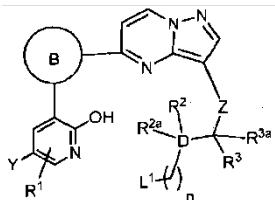
en la que P¹ es H o un grupo protector de carboxilo, en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

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



50 A-1

X es N, y el anillo B, D, Z, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula III

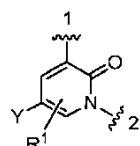


5

en la que n es 1, 2, 3 o 4, y L¹ es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

(c) para un compuesto de fórmula I, en la que W es CH₂, el anillo A es de fórmula A-2:

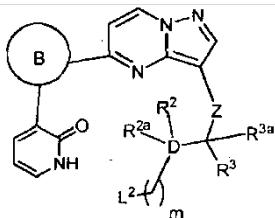
10



A-2

y el anillo B, Z, D, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IV

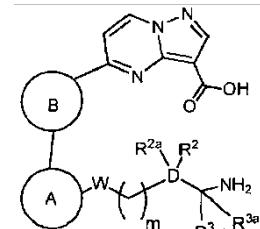
15



IV

en la que L² es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

(d) para un compuesto de fórmula I, en la que Z es *-NHC(=O)-, y el anillo A, el anillo B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula V

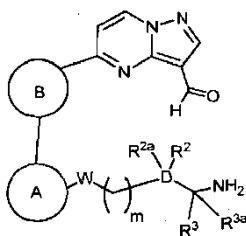


V

25

en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento; o

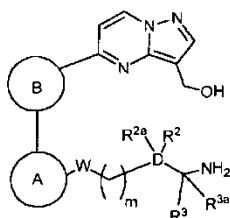
(e) para un compuesto de fórmula I, en la que Z es *-NHCH₂-, y el anillo A, el anillo B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula VI



VI

en presencia de un agente reductor; o

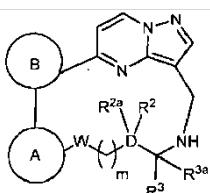
- 5 (f) para un compuesto de fórmula I, en la que Z es $^*\text{NHCH}_2^-$, y el anillo A, el anillo B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula VII



VII

10 en presencia de una trifenilfosfina; o

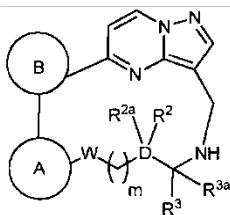
- 15 (g) para un compuesto de fórmula I, en la que el anillo A, el anillo B, W, D, m, R^2 , R^{2a} , R^3 , y R^{3a} son como se definen para la fórmula I, Z es $^*\text{NR}^{4b}\text{CH}_2^-$, y R^{4b} es (alquilo de C1-6)C(O)-, (cicloalquilo de C3-6)C(O)-, $\text{Ar}^1\text{C(O)-}$, $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, (alquilo de C1-6)sulfonilo, (cicloalquilo de C3-6)sulfonilo, o $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)^-$, acoplar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula VIII



VIII

20 con un reactivo que presenta la fórmula (alquilo de C1-6)C(O)- L^3 , (cicloalquilo de C3-6)C(O)- L^3 , $\text{Ar}^1\text{C(O)-L}^3$, $\text{HOCH}_2\text{C(O)-L}^3$, (alquilo de C1-6)(SO₂)- L^3 , (cicloalquilo de C3-6)(SO₂)- L^3 , o $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-\text{L}^3$, respectivamente, en la que L^3 es un átomo saliente, en presencia de una base; o

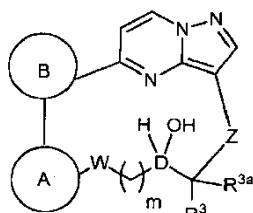
- 25 (h) para un compuesto de fórmula I, en la que el anillo A, el anillo B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} y m son como se definen para la fórmula I, Z es $^*\text{NR}^{4b}\text{CH}_2^-$, y R^{4b} es (alquilo de C1-6)NH(CO)-, hacer reaccionar un compuesto que presenta la fórmula VIII



VIII

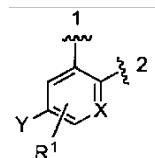
con un reactivo que presenta la fórmula (alquilo de C1-6)N=C=O en presencia de una base; o

- 30 (i) para un compuesto de fórmula I, en la que R^2 es F, R^{2a} es H, y el anillo A, el anillo B, Z, W, D, R^3 , R^{3a} , y m son como se definen para la fórmula I, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula IX

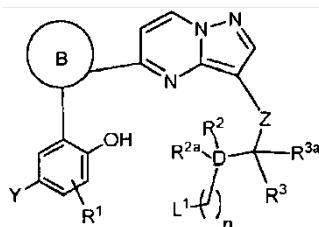
**IX**

con un reactivo de fluoración;

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

**A-1**

10 X es CH, e Y, R¹, D, el anillo B, Z, R², R^{2a}, R³ y m son como se definen para la fórmula I, ciclar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula X

**X**

15 en la que n es 1, 2, 3 o 4, y L¹ es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; y opcionalmente, eliminar cualesquiera grupos protectores y opcionalmente preparar una sal del mismo.

16. Método según la reivindicación 15, en el que:

el anillo B es el anillo B-1 que presenta la estructura:



D es carbono;

25 R² y R^{2a} son independientemente H, F, alquilo (C1-3) u OH, con la condición de que R² y R^{2a} no sean ambos OH; y

R³ y R^{3a} son independientemente H, alquilo (C1-3) o hidroxialquilo (C1-3).