

MACROCICLOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o la
5 profilaxis en un mamífero y, en particular, a un antagonista de STING útil para tratar
enfermedades autoinmunitarias.

CAMPO DE LA INVENCION

Las enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide (RA), lupus
10 eritematoso sistémico (SLE) y enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), se refieren a
un espectro de afecciones en las que el sistema inmunitario ataca por error al propio
cuerpo, lo que lleva a una inflamación no resuelta y activada de manera inadecuada que
se vuelve patógena. Muchas de las enfermedades autoinmunitarias se manejan mal con
15 los tratamientos existentes que solo proporcionan alivio sintomático. Los esteroides y los
fármacos inmunosupresores amplios (por ejemplo, micofenolato y ciclofosfamida)
constituyen el tratamiento de referencia, pero se asocian a una toxicidad significativa
relacionada con el tratamiento. Los agentes selectivos de la vía, tales como adalimumab
(anticuerpo anti-TNF, para RA e IBD), en ocasiones provocan infección o vigilancia de
20 tumores insuficiente. Además, belimumab (anticuerpo anti-BAFF, el único fármaco nuevo
aprobado por la FDA para SLE) muestra un inicio lento de la remisión con una eficacia
modesta en la clínica. Además, la heterogeneidad de muchas enfermedades
autoinmunitarias sin tratamiento existente ilustra la dificultad de encontrar eficacia
mediante el bloqueo de una vía inmunitaria. Por ende, los tratamientos actualmente
25 disponibles no logran satisfacer mayores necesidades insatisfechas de enfermedades
inflamatorias autoinmunitarias con remisión limitada, efectos secundarios graves,
infección oportunista y mala calidad de vida con inflamación crónica.

El estimulador de genes de interferón (STING) es una proteína transmembrana ubicada
en el retículo endoplasmático (ER) que es fundamental para mediar en la detección
innata del huésped de patrones moleculares asociados a patógenos/al daño (PAMP o
30 DAMP). En particular, la vía GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS)-STING surgió como un
mecanismo crítico para acoplar el reconocimiento de ADN citosólico con la inducción de
interferón (IFN) de tipo I y programas de defensa inmunitaria más amplios. La unión de
cGAS al ADN bicatenario (dsADN) activa alostéricamente su sitio catalítico, lo que
conduce a la producción de 2'3'-GMP-AMP cíclico (cGAMP), una molécula mensajera
35 secundaria que es agonista de STING. Tras la activación, STING se transloca del ER a
Golgi y recluta la quinasa 1 de unión a TANK (TBK1), que fosforila el factor regulador de

interferón 3 (IRF3) y el factor nuclear kappa B (NF-κB) para iniciar la expresión de IFN tipo I y una miríada de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-6 y TNFα), respectivamente. Además de 2'3'-cGAMP, STING puede activarse con otros tipos de dinucleótidos cíclicos (CDN), tales como c-di-AMP, c-di-GMP y 3',3'-cGAMP de bacterias.

- 5 Después de la transducción de señales, STING se degrada rápidamente para evitar la señalización constitutiva de las respuestas inflamatorias.

Mientras producen respuestas de defensa robustas del huésped, la señalización de STING anormal impulsa respuestas inmunitarias desreguladas asociadas a muchas patologías. Las mutaciones de STING humano de ganancia de función (GoF) son la

10 causa principal de vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), una enfermedad monogénica caracterizada por la aparición de afecciones de autoinflamación denominadas interferonopatías tipo I. Mecánicamente, las sustituciones que causan la enfermedad desencadenan la activación de STING constitutiva e independiente del ligando. Además, STING está implicado en inflamaciones impulsadas por el ADN, tales

15 como síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) y formas genéticas de lupus conocidas como lupus pernicio familiar (FCL). A diferencia de SAVI, la activación inmunitaria innata continua mediada por STING en AGS es causada por deficiencias en la depuración y los metabolismos del propio ADN debido a mutaciones en el gen de endonucleasa TREX1 y/o DNASE2. De manera consistente, la inhibición genética y farmacológica de STING

20 mejora la inflamación sistémica y la morbilidad en el modelo de ratón *Trex1*^{-/-}. Además, las mutaciones en proteínas, tales como las proteínas COP y WAS, que regulan el tráfico intracelular y la señalización de STING también presentaron trastornos monogénicos conocidos como síndrome COPA y síndrome de Wiskott-Aldrich, respectivamente. Además de los trastornos genéticos, la sólida evidencia preclínica y clínica respalda una

25 función patógena general de STING en una variedad de trastornos asociados a la inflamación, que incluyen, entre otros: SLE, IBD, RA, dermatomiositis, nefropatía diabética (DKD), degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética (DR) y vasculitis asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Por ejemplo: se estableció un vínculo directo entre la vía cGAS-STING y SLE al

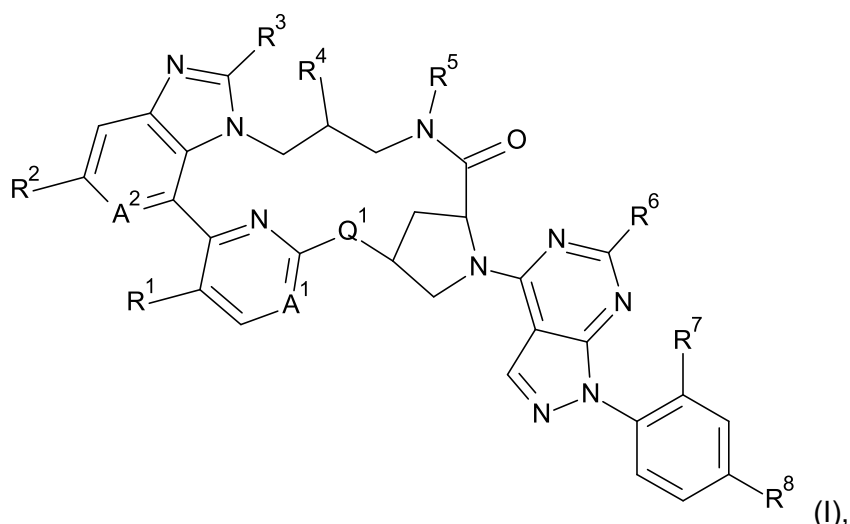
30 observar que las PBMC de un subconjunto de pacientes con SLE tenían cGAMP citosólico elevado en comparación con los controles sanos. Además, las vesículas de membrana de las células apoptóticas en sueros de SLE tienen actividades estimulantes de ISG elevadas dependientes de cGAS-STING. Y esa alteración de la señalización de STING mejoró el desarrollo de fenotipos tipo lupus en ratones *FcγRIIb*^{-/-}. Además,

35 múltiples estudios recientes asocian STING con distintos tipos de neurodegeneración. Si se toma la enfermedad de Parkinson como ejemplo, las mutaciones contrasentido en

PARKIN y PINK dieron como resultado la acumulación de ADN mitocondrial que desencadena la inflamación neuronal de manera dependiente de cGAS-STING. Además, el modo de activación de STING independiente de cGAS y cGAMP también afecta a la neuropatología y proporciona una diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC). La ausencia de STING rescató el déficit motor y la pérdida de células neuronales en el modelo de enfermedad de ratón. Finalmente, STING también media las respuestas de ADN tumorigénico causadas por la inestabilidad cromosómica durante la metástasis de cáncer, y esa deficiencia de STING confiere protección contra cáncer colorrectal y de piel en el ratón.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a (i) un compuesto de fórmula (I),



en donde

- 15 R¹ es H o halógeno;
- R² es H o halógeno;
- R³ es alquil C₁₋₆;
- R⁴ es alcoxi C₁₋₆;
- R⁵ es alquil C₁₋₆;
- 20 R⁶ es 2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquil C₃₋₇ y alquil C₁₋₆,
2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,
3-oxo-piperazin-1-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,
4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,
- 25 6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, tetrazolilo y alquil C₁₋₆,

6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇, o 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo que se sustituye dos veces por hidroxilo y alquil C₁₋₆, R⁷ es hidroxilo o halógeno; R⁸ es halógeno;

- 5 A¹ es CH o N;
A² es CR⁹ o N, en donde R⁹ es H o halógeno;
Q¹ es NH u O;
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otro objeto de la presente invención se refiere a la elaboración de los compuestos de la presente invención, medicamentos a base de un compuesto de acuerdo con la invención y el uso de compuestos de la presente invención como antagonista de STING, y para el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades con trastornos neurológicos, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, o tipos selectivos de cáncer en los que está implicada la sobreexpresión o activación de STING. Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad antagonista superior de STING. Además, los compuestos de la presente invención también mostraron buenos perfiles de citotoxicidad, fototoxicidad, solubilidad, hPBMC, estabilidad metabólica, hERG y SDPK, así como una baja inhibición de CYP.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Figura 1. Análisis cristalográfico de rayos X del compuesto **1a-1**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 DEFINICIONES

La expresión “alquil C₁₋₆” indica un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6, en particular, 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo y similares. Los grupos “alquil C₁₋₆” particulares son metilo, etilo y *n*-propilo.

30 La expresión “alcoxi C₁₋₆” indica alquil C₁₋₆-O-.

Los términos “halógeno” y “halo” se usan de manera indistinta en la presente e indican fluoro, cloro, bromo o yodo.

La expresión “cicloalquil C₃₋₇” indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 7 átomos de carbono del anillo. “Bicíclico” se refiere a que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o más átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

35

ciclohexilo o cicloheptilo.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” indica sales que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácidas y básicas.

- 5 La expresión “sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable” indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos seleccionados de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido
10 fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido *p*-
15 toluensulfónico y ácido salicílico.

- La expresión “sal de adición básica farmacéuticamente aceptable” indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de
20 bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína,
25 procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, *N*-etilpiperidina y poliamina.

- La expresión “un metabolito farmacéuticamente activo” indica un producto farmacológicamente activo que se produce a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal de este. Después de ingresar en el cuerpo, la mayoría
30 de los fármacos son sustratos para reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que en general afectan la polaridad de los compuestos de la invención, alteran el modo en que los fármacos se distribuyen en el cuerpo y se excretan de este. Sin embargo, en algunos casos, el metabolismo de un fármaco es necesario para el efecto terapéutico.

- 35 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o

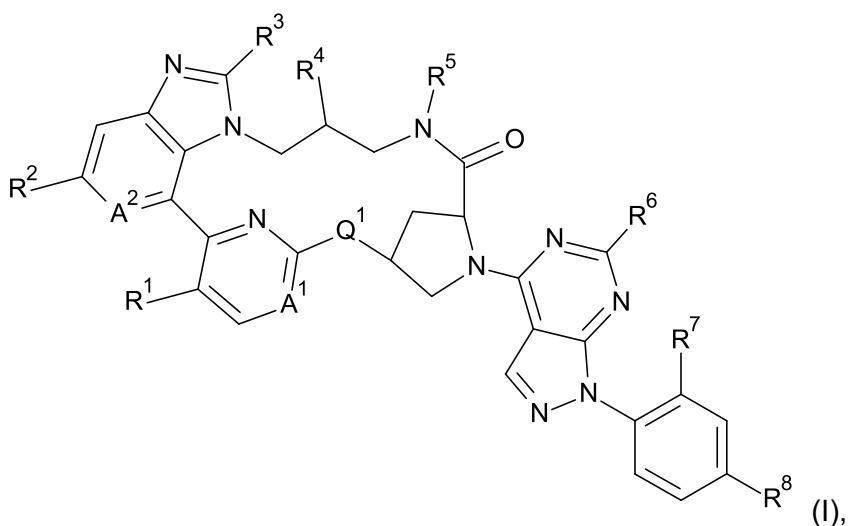
previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará según el compuesto, el estado de la enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad que se trata, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico o veterinario tratante, y otros factores.

La expresión “composición farmacéutica” indica una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables que se desean administrar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que los necesita.

Las expresiones “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “portador farmacéuticamente aceptable” y “excipiente terapéuticamente inerte” se pueden utilizar de manera indistinta e indican cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico para el sujeto al que se le administra, tal como desintegrantes, aglutinantes, agentes de relleno, solventes, amortiguadores, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, tensioactivos, portadores, diluyentes o lubricantes utilizados para formular productos farmacéuticos.

ANTAGONISTA DE STING

La presente invención se refiere a (i) un compuesto de fórmula (I),



en donde

R¹ es H o halógeno;

R² es H o halógeno;

R³ es alquil C₁₋₆;

R⁴ es alcoxi C₁₋₆;

R⁵ es alquil C₁₋₆;

R⁶ es 2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquil C₃₋₇ y alquil C₁₋₆,

5 2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,

3-oxo-piperazin-1-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,

4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,

6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, tetrazolilo y alquil C₁₋₆,

10 6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇, o

8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo que se sustituye dos veces por hidroxilo y alquil C₁₋₆,

R⁷ es hidroxilo o halógeno;

R⁸ es halógeno;

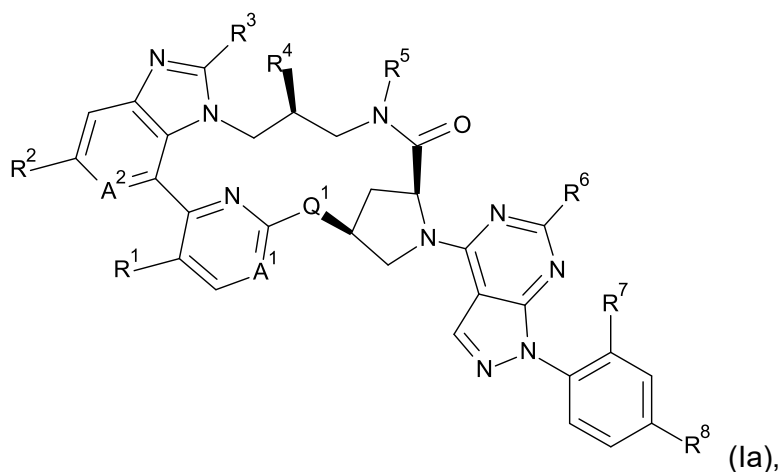
A¹ es CH o N;

15 A² es CR⁹ o N, en donde R⁹ es H o halógeno;

Q¹ es NH u O;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otra forma de realización de la presente invención (xxxii) se refiere a un compuesto de fórmula (Ia),



20

en donde

R¹ es H o halógeno;

R² es H o halógeno;

R³ es alquil C₁₋₆;

25 R⁴ es alcoxi C₁₋₆;

R⁵ es alquil C₁₋₆;

R⁶ es 2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por

- sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquil C₃₋₇ y alquil C₁₋₆,
 2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,
 3-oxo-piperazin-1-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,
 4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇,
- 5 6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, tetrazolilo y alquil C₁₋₆,
 6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇, o
 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo que se sustituye dos veces por hidroxilo y alquil C₁₋₆;
 R⁷ es hidroxilo o halógeno;
- 10 R⁸ es halógeno;
 A¹ es CH o N;
 A² es CR⁹ o N, en donde R⁹ es H o halógeno;
 Q¹ es NH u O;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
- 15 Otra forma de realización de la presente invención es (iii) un compuesto de acuerdo con (i) o (ii), en donde R¹ es H o fluoro.
 Otra forma de realización de la presente invención es (iv) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (iii), en donde R² es H o fluoro.
 Otra forma de realización de la presente invención es (v) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (iv), en donde R³ es metilo.
- 20 Otra forma de realización de la presente invención es (vi) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (iv), en donde R⁴ es metoxi o etoxi.
 Otra forma de realización de la presente invención es (vii) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (vi), en donde R⁵ es metilo.
- 25 Otra forma de realización de la presente invención es (viii) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (vii), en donde
 R⁶ es 2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye dos veces por cicloalquil C₃₋₇ y alquil C₁₋₆,
 6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, tetrazolilo y alquil C₁₋₆, o
- 30 6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇.
 Otra forma de realización de la presente invención es (ix) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (viii), en donde
 R⁶ es 2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye dos veces por ciclopropilo y metilo,
- 35 6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes

seleccionados independientemente de hidroxilo, tetrazolilo, metilo y etilo, o 6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo sustituido por ciclopropilo.

Otra forma de realización de la presente invención es (x) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (ix), en donde

- 5 R⁶ es 3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-*endo*-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-etil-3-*exo*-hidroxil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-*exo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-*exo*-hidroxil-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo o 7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo.

Otra forma de realización de la presente invención es (xi) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) – (x), en donde R⁷ es hidroxil o fluoro.

- 10 Otra forma de realización de la presente invención es (xii) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xi), en donde R⁸ es fluoro.

Otra forma de realización de la presente invención es (xiii) un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xii), en donde A² es CH o N.

- 15 Otra forma de realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de acuerdo con (i) o (ii), en donde

R¹ es H o halógeno;

R² es H o halógeno;

R³ es alquil C₁₋₆;

- 20 R⁴ es alcoxi C₁₋₆;

R⁵ es alquil C₁₋₆;

R⁶ es 2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye dos veces por cicloalquil C₃₋₇ y alquil C₁₋₆,

6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo que se sustituye una o dos veces por sustituyentes

- 25 seleccionados independientemente de hidroxil, tetrazolilo y alquil C₁₋₆, o

6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo sustituido por cicloalquil C₃₋₇;

R⁷ es hidroxil o halógeno;

R⁸ es halógeno;

A¹ es CH o N;

- 30 A² es CH o N;

Q¹ es NH u O;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otra forma de realización de la presente invención es (xv) un compuesto de acuerdo con (xiv), en donde

- 35 R¹ es H o fluoro;

R² es H o fluoro;

R³ es metilo;

R⁴ es metoxi o etoxi;

R⁵ es metilo;

R⁶ es 3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-*endo*-(tetrazol-1-il)-

5 6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-etil-3-*exo*-hidroxi-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-*exo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 3-*exo*-hidroxi-3-metil-6-

azabicyclo[3.1.1]heptan-6-ilo o 7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo;

R⁷ es hidroxi o fluoro;

R⁸ es fluoro;

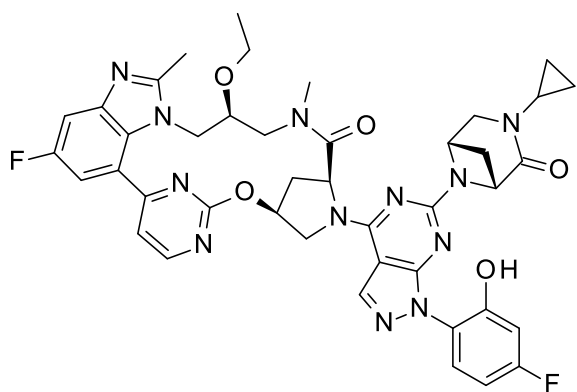
10 A¹ es CH o N;

A² es CH o N;

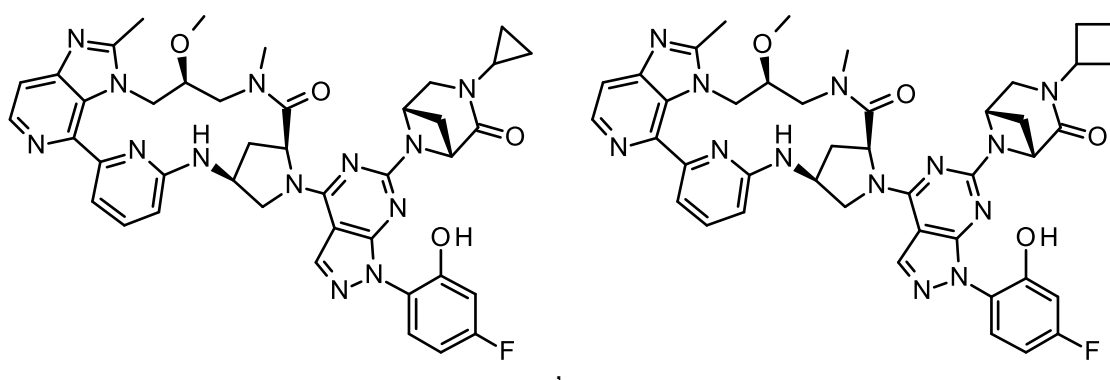
Q¹ es NH u O;

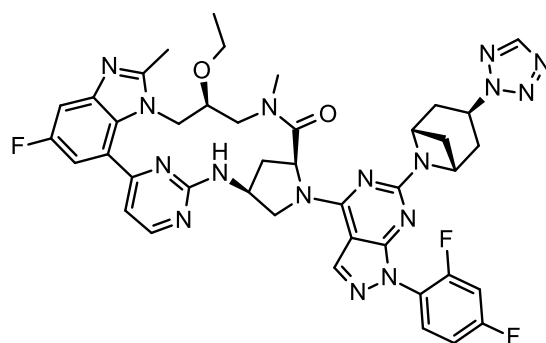
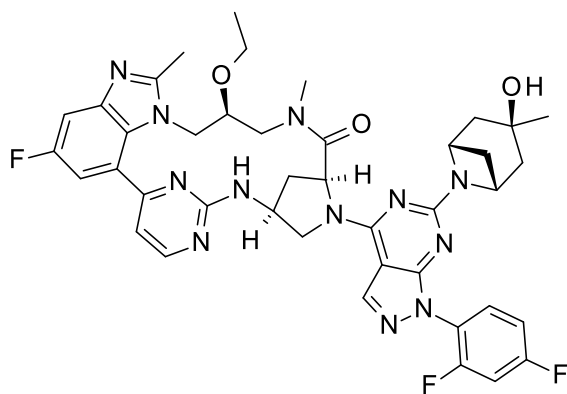
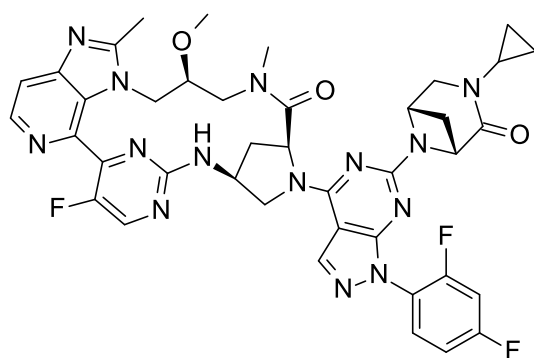
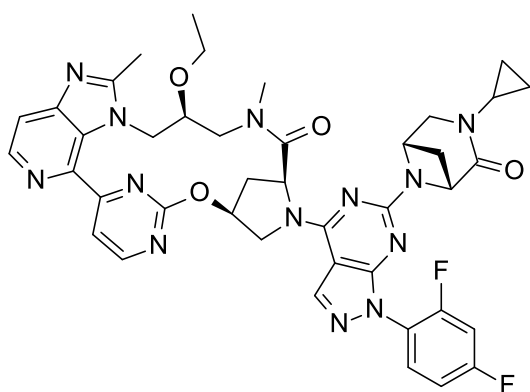
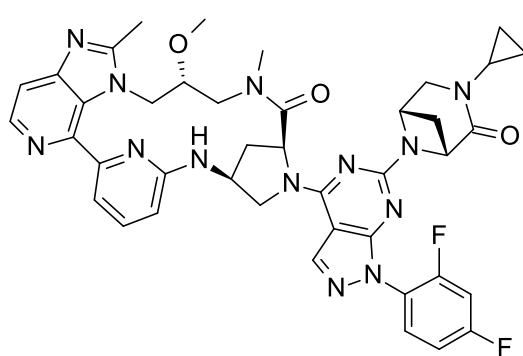
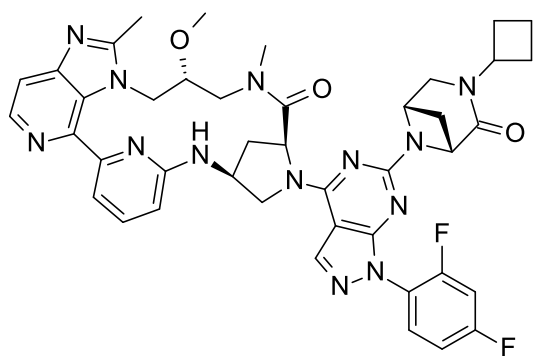
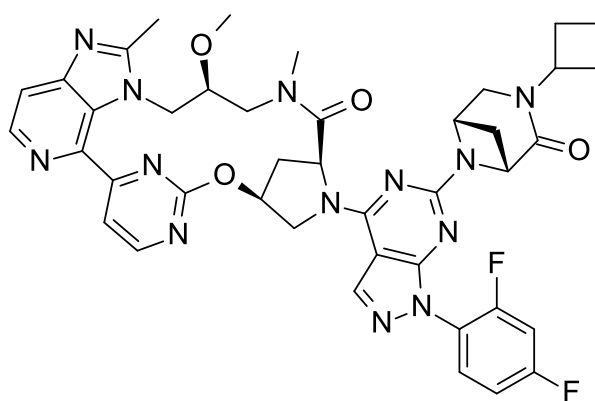
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

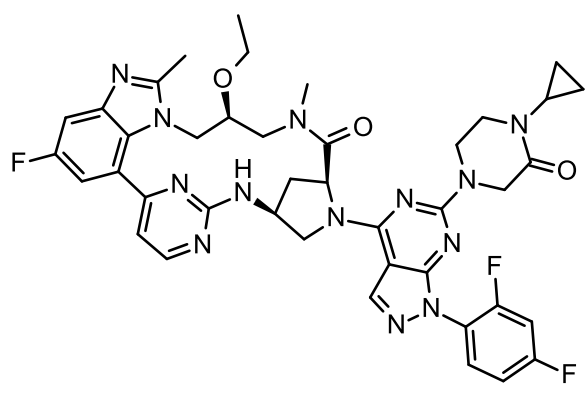
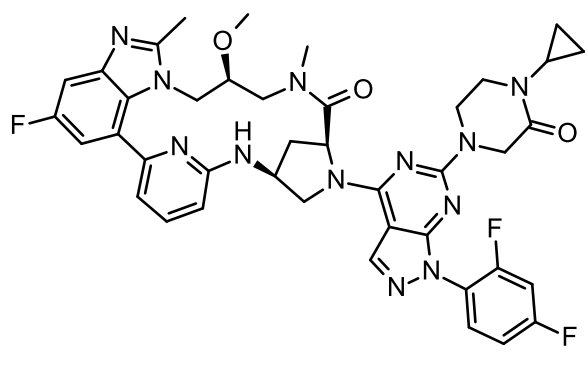
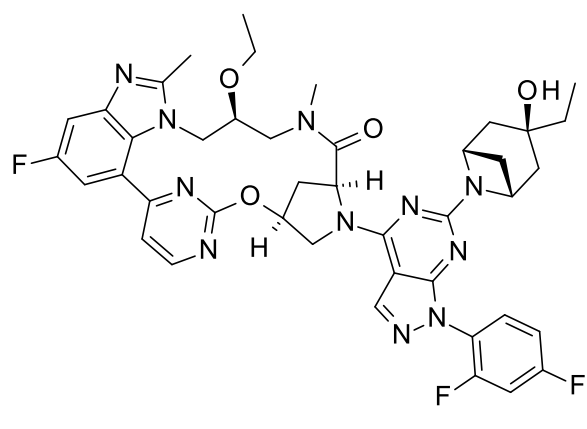
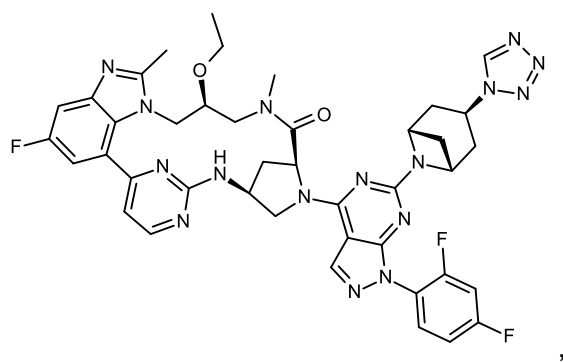
Otra forma de realización de la presente invención es (xvi) un compuesto seleccionado de:

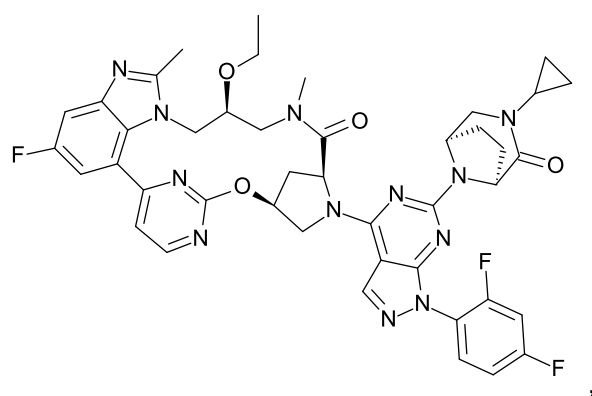
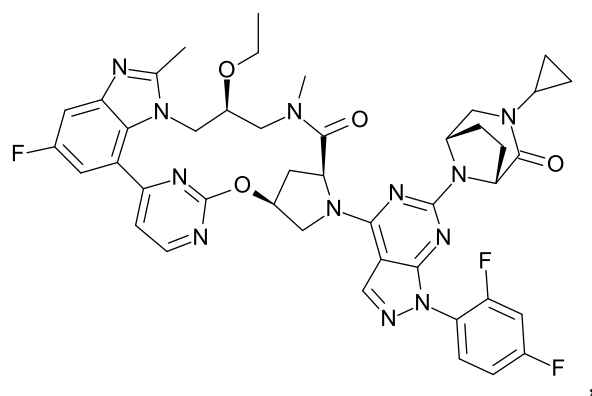
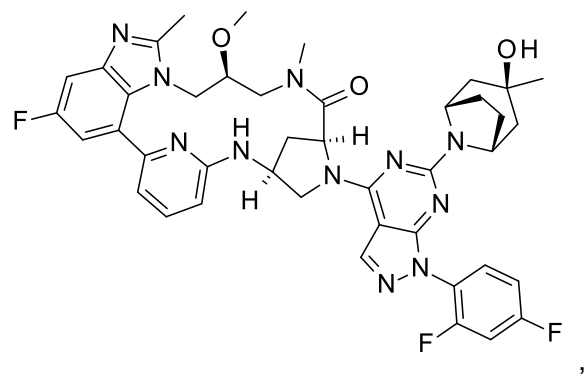
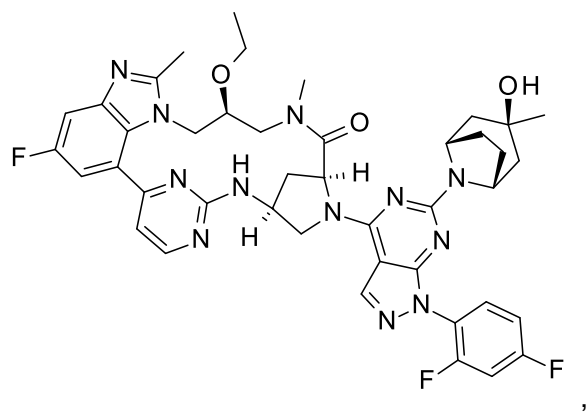


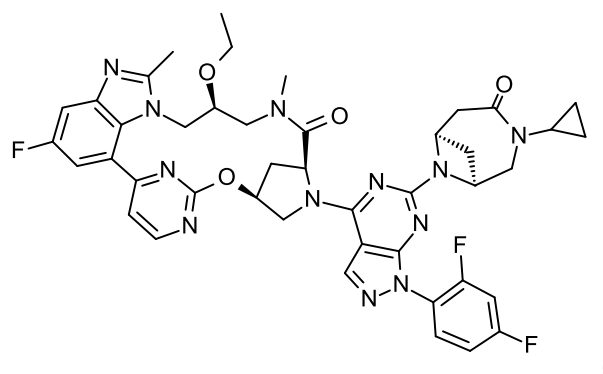
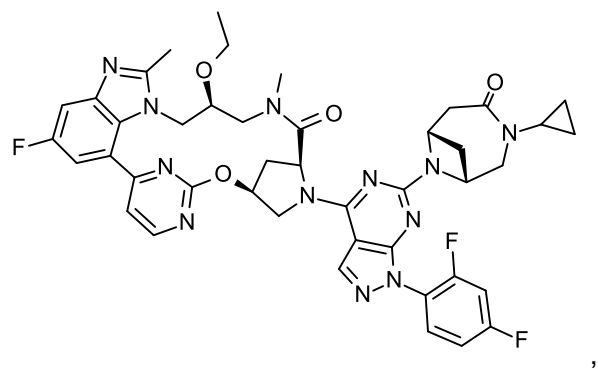
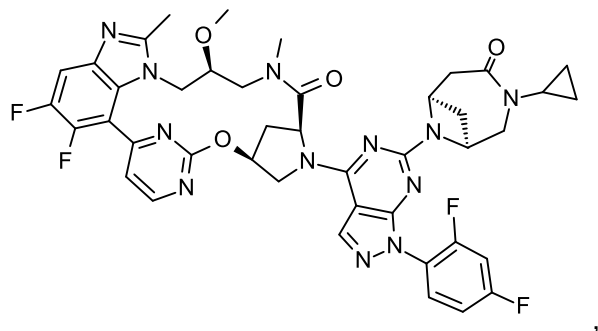
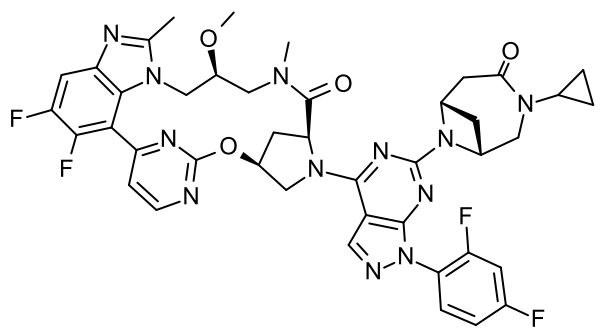
15

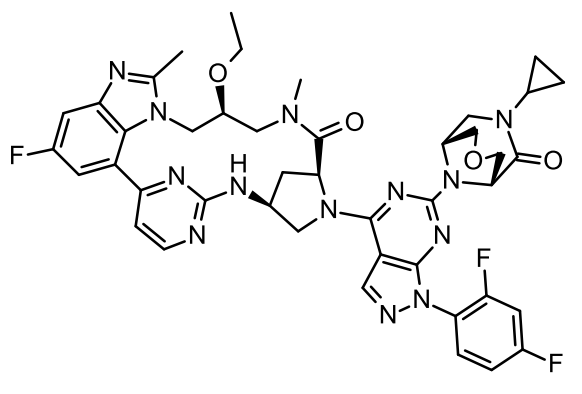
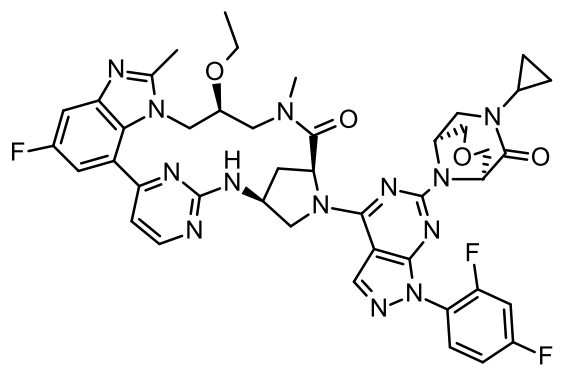
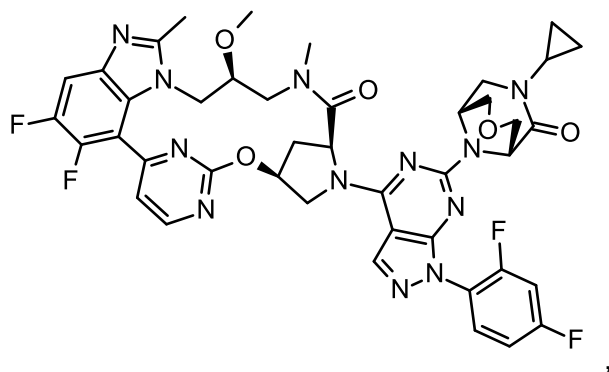
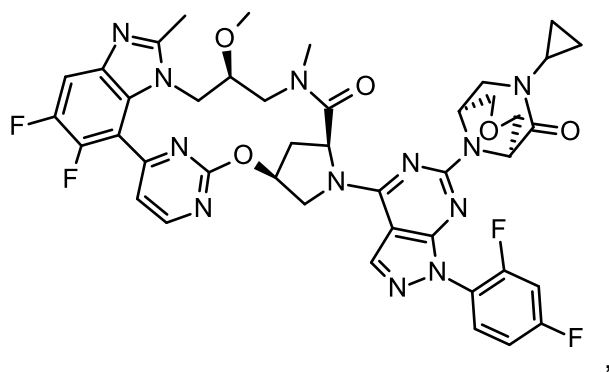


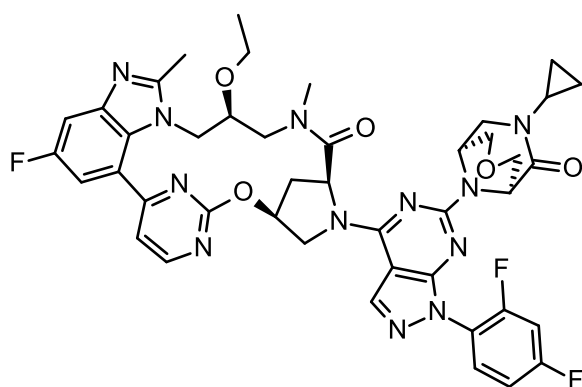




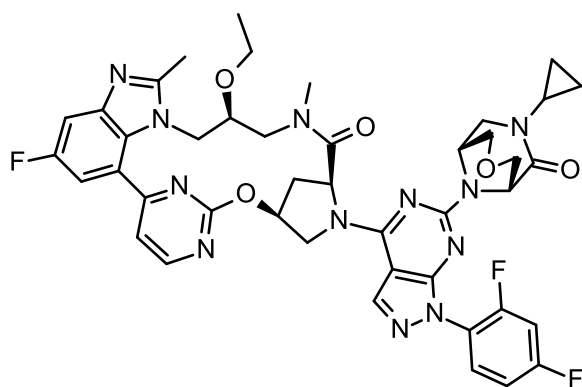




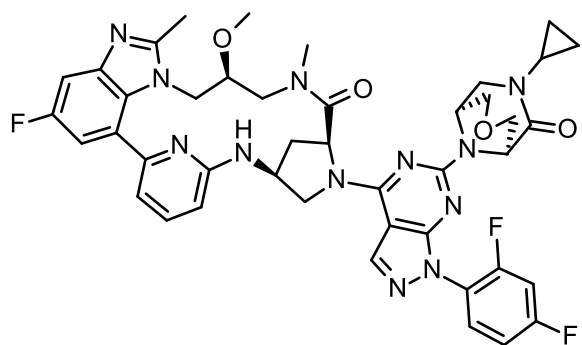




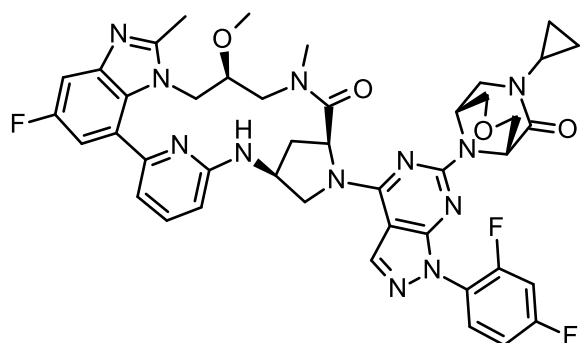
,



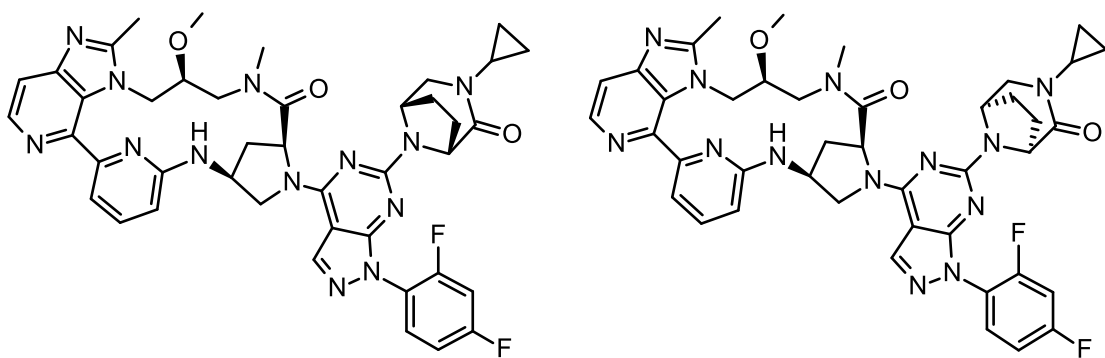
,



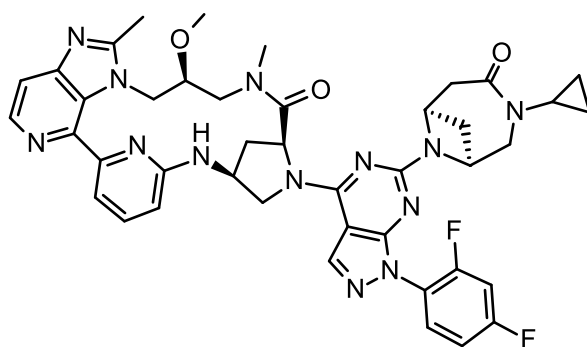
,



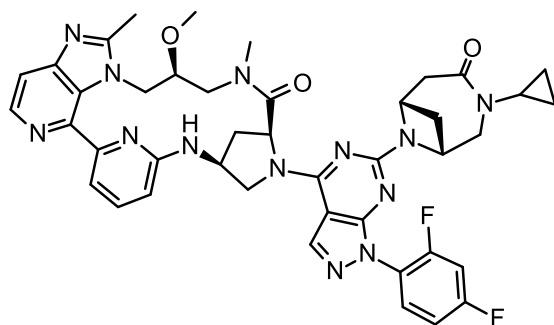
,



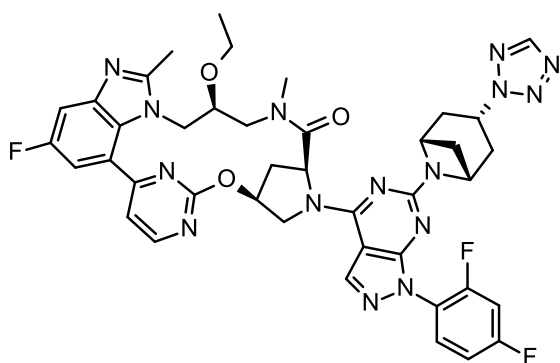
,



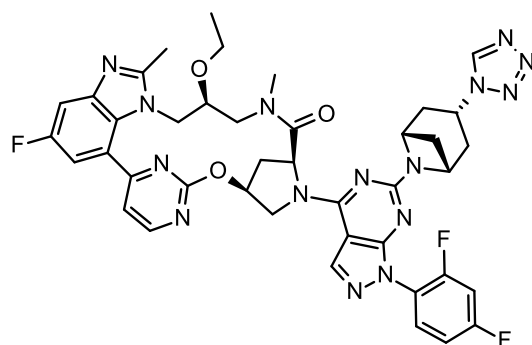
,



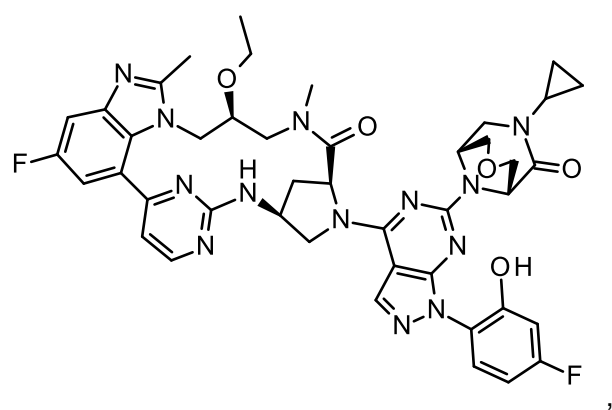
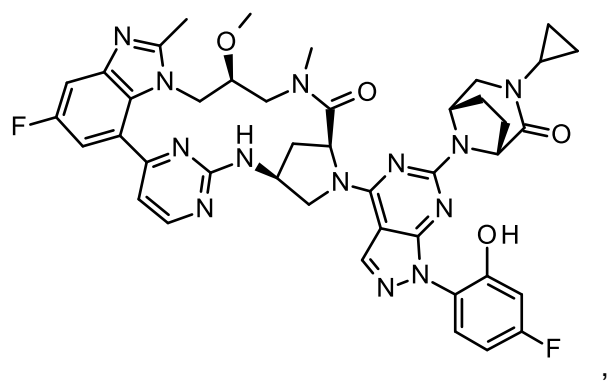
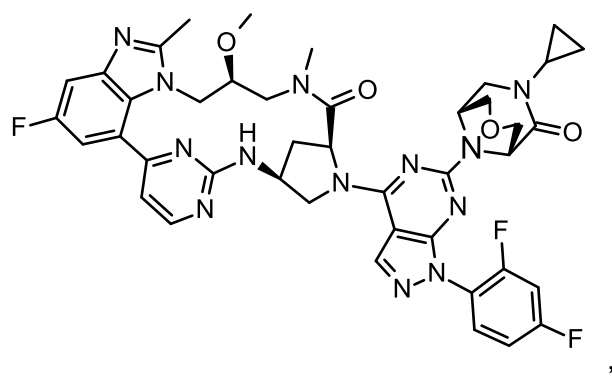
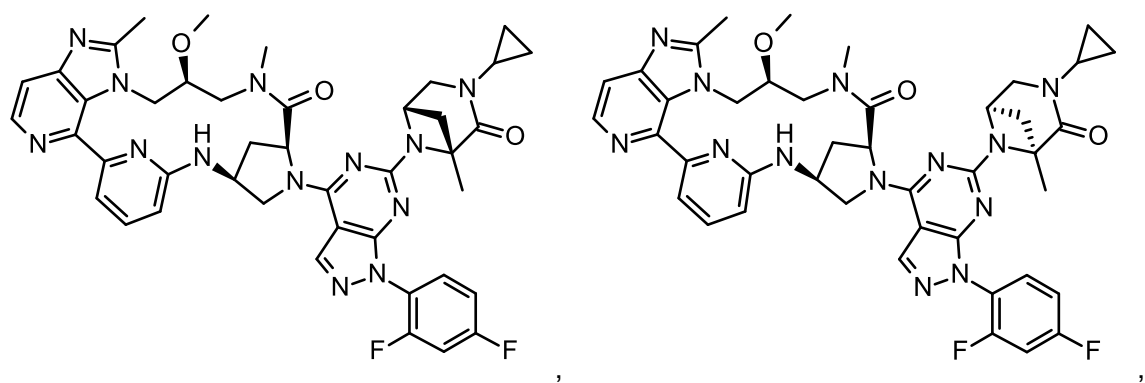
,

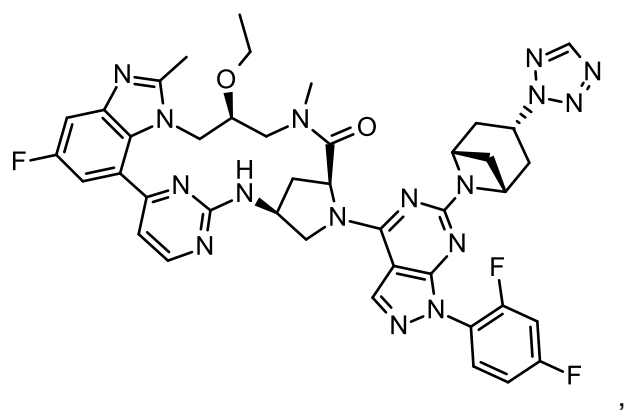
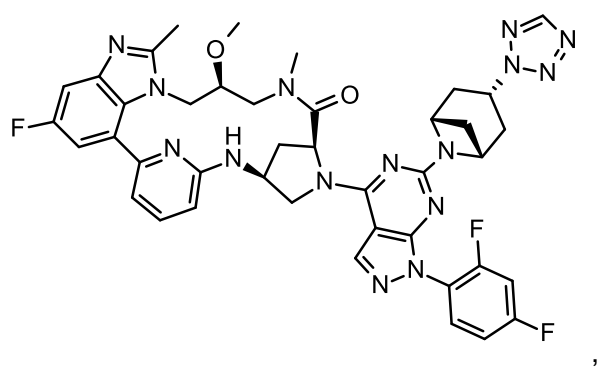
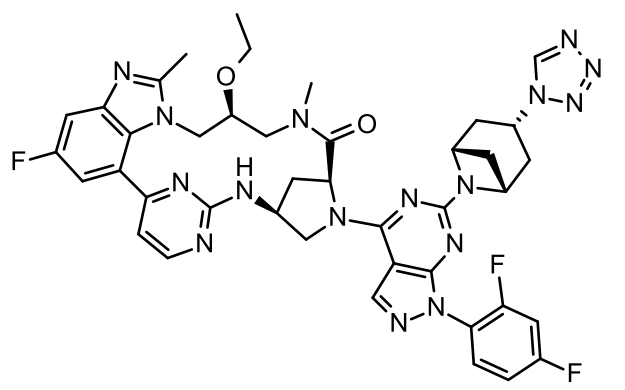
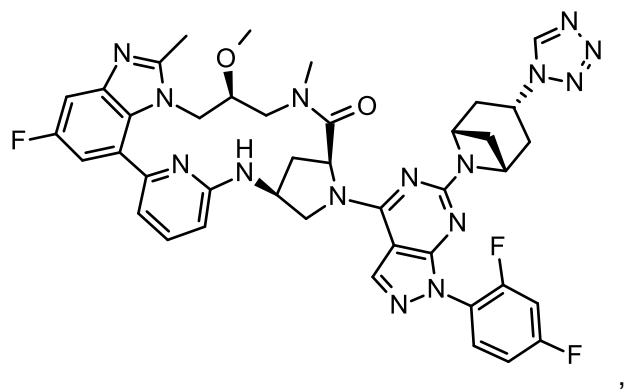


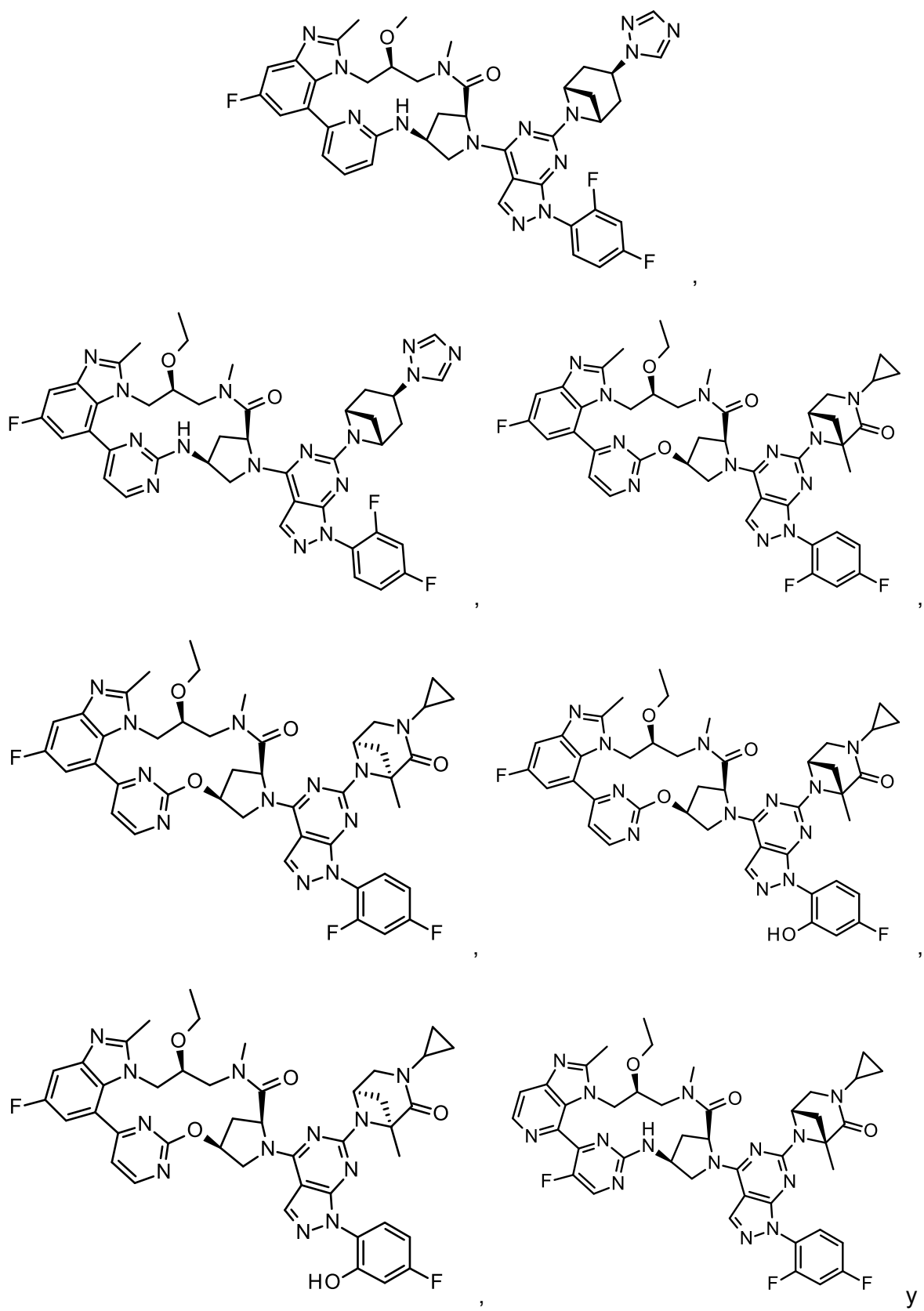
,

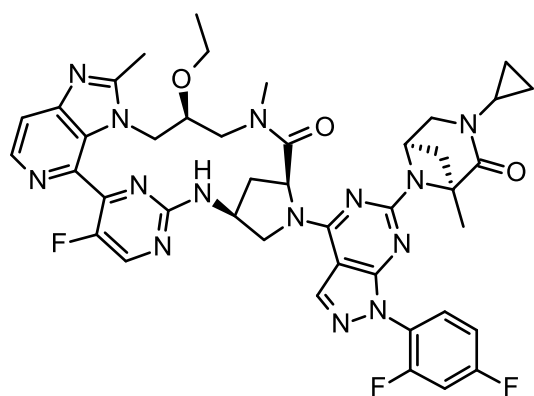


,







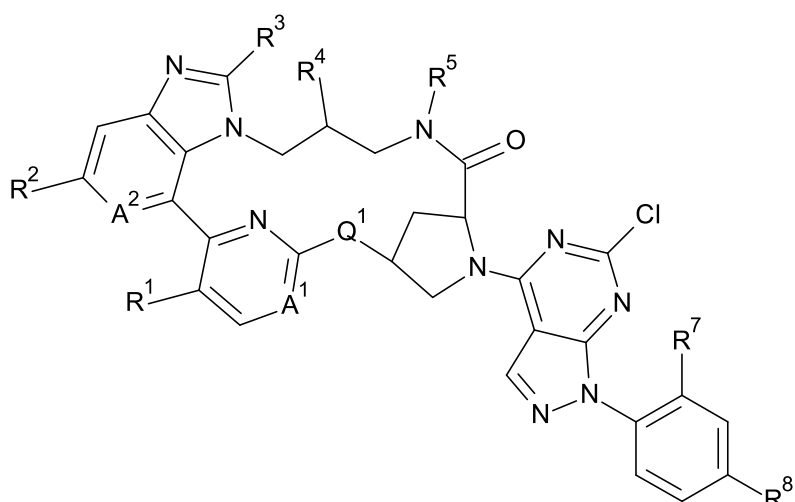


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

estos.

Otra forma de realización de la presente invención (xvii) es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) que comprende la siguiente etapa:

a) la formación del compuesto de fórmula (I) mediante sustitución nucleófila o acoplamiento cruzado de Buchwald entre el compuesto de fórmula (VIII),



(VIII) y HR^6 ,

en donde R^1 a R^8 , Q^1 , A^1 y A^2 son como se define en cualquiera de (i) a (xv).

Otra forma de realización de la presente invención (xviii) se refiere a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi), cuando se elabora de acuerdo con un proceso de (xvii).

Otra forma de realización de la presente invención (xix) se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Otra forma de realización de la presente invención (xx) se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de la presente invención (xxi) se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades con trastornos neurológicos, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades oculares o tipos selectivos de cáncer en los que está implicada la sobreexpresión o activación de STING.

Otra forma de realización de la presente invención (xxii) se refiere a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades con trastornos neurológicos, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades oculares o tipos selectivos de cáncer en los que está implicada la sobreexpresión o activación de STING.

Otra forma de realización de la presente invención (xxiii) se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para el tratamiento de sujetos que tienen una interferonopatía o enfermedades autoinflamatorias en las que la activación de STING es la causa raíz de las patologías de la enfermedad.

Otra forma de realización de la presente invención (xxiv) se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para el tratamiento o la profilaxis de lupus eritematoso sistémico (SLE), dermatomiositis, nefropatía diabética (DKD), retinopatía diabética (DR), degeneración macular senil (AMD), vasculitis asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), lupus perneo familiar (FCL), enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), síndrome COPA o síndrome de Wiskott-Aldrich.

Otra forma de realización de la presente invención (xxv) se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (ix) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de lupus eritematoso sistémico (SLE), dermatomiositis, nefropatía diabética (DKD), retinopatía diabética (DR), degeneración macular senil (AMD), vasculitis asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), lupus perneo familiar (FCL), enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), síndrome COPA o síndrome de Wiskott-Aldrich.

Otra forma de realización de la presente invención (xxvi) se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para la inhibición de STING.

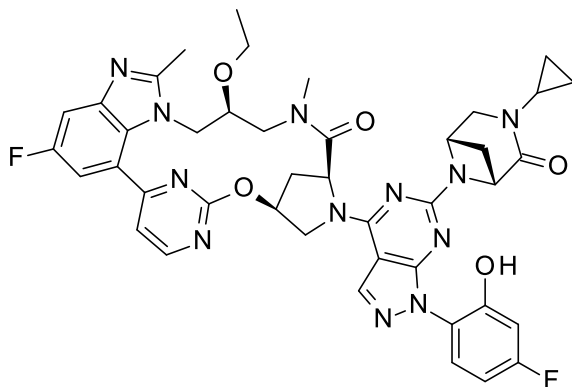
Otra forma de realización de la presente invención (xxvii) se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de (i) a (xvi) para la preparación de un

medicamento para la inhibición de STING.

Otra forma de realización de la presente invención (xxviii) se refiere a un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de (i) a (xvi).

La presente invención se refiere a (xxix') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

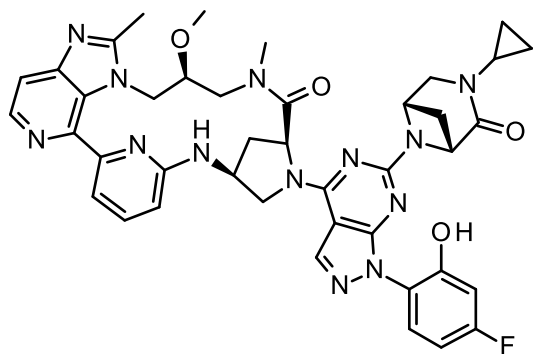
La presente invención se refiere a (xxix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxx') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxx) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

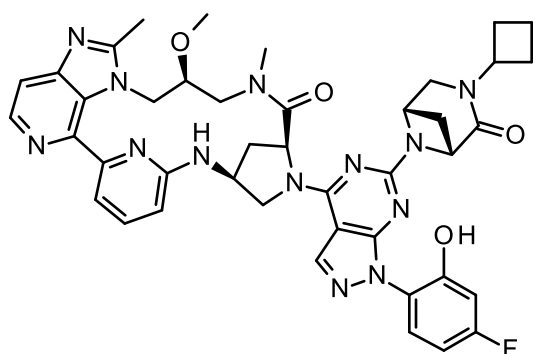


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-

- 5 7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- Otra forma de realización de la presente invención es (xxxi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

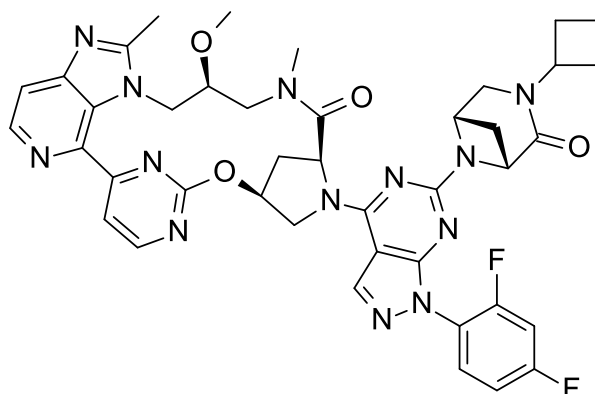


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

- 10 este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-

- 15 5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- Otra forma de realización de la presente invención es (xxxi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



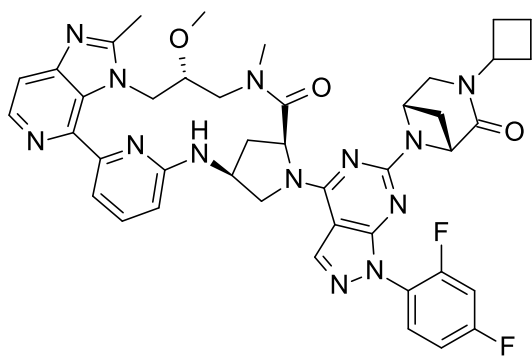
, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

- 20 Otra forma de realización de la presente invención es (xxxi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*S*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-

5 difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

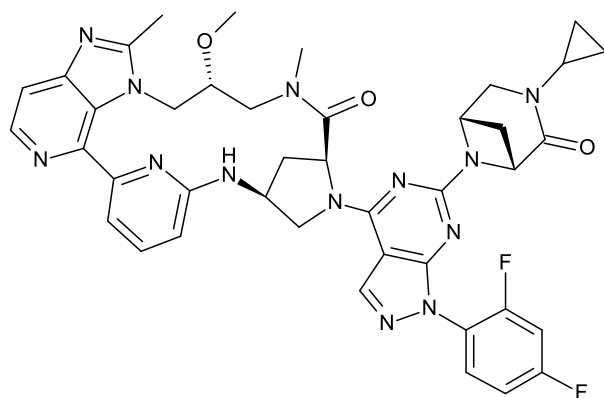
Otra forma de realización de la presente invención es (xxxiii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxiv') un compuesto que es (8S,11S,15S)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

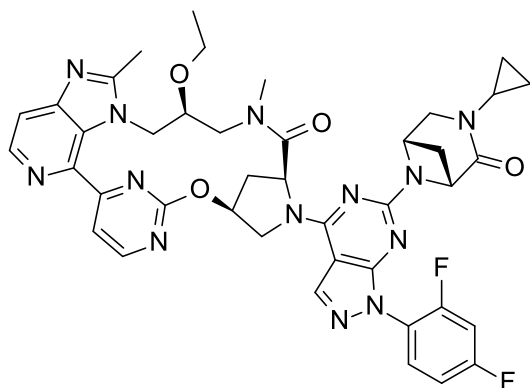
Otra forma de realización de la presente invención es (xxxiv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

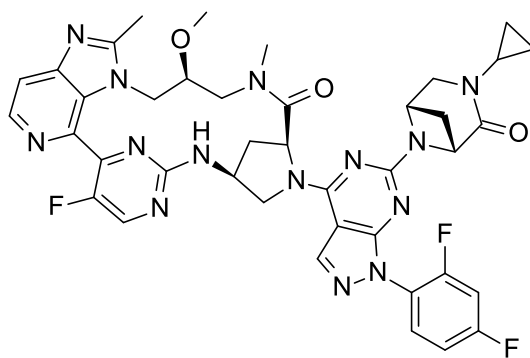
Otra forma de realización de la presente invención es (xxxv') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

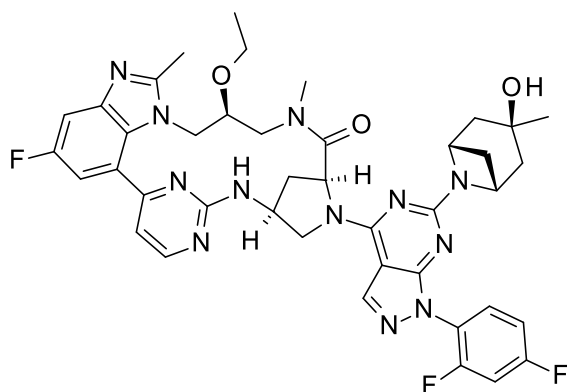
- 5 Otra forma de realización de la presente invención es (xxxvi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-3-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 Otra forma de realización de la presente invención es (xxxvi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- Otra forma de realización de la presente invención es (xxxvii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-hidroxi-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- Otra forma de realización de la presente invención es (xxxvii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

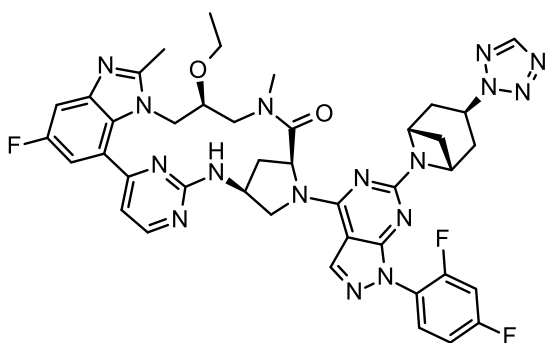


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxviii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxviii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

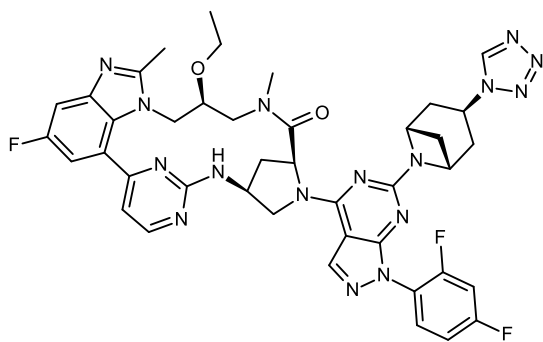


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xxxix') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

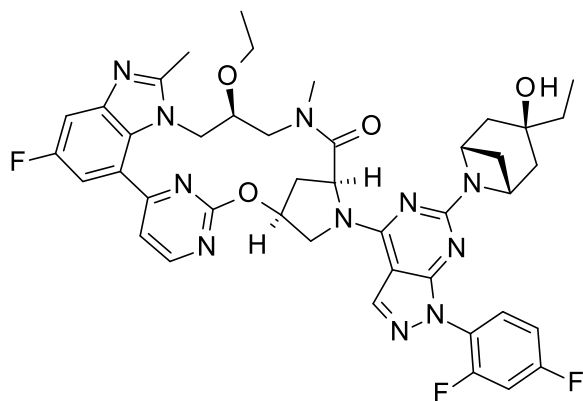
Otra forma de realización de la presente invención es (xxxix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xl') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-etil-3-*exo*-hidroxi-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

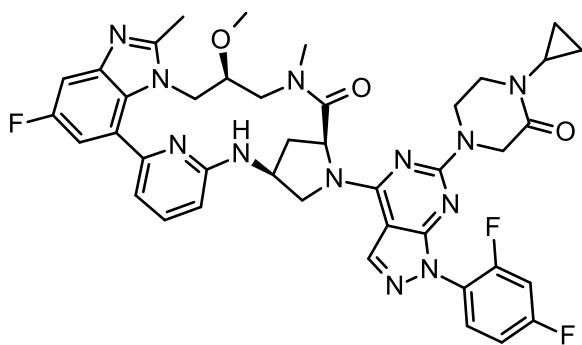
Otra forma de realización de la presente invención es (xli) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xli') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-(4-ciclopropil-3-oxo-piperazin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xli) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

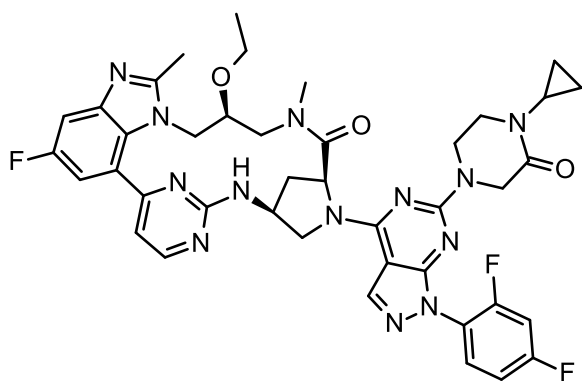


, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlii') un compuesto que es

5 d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

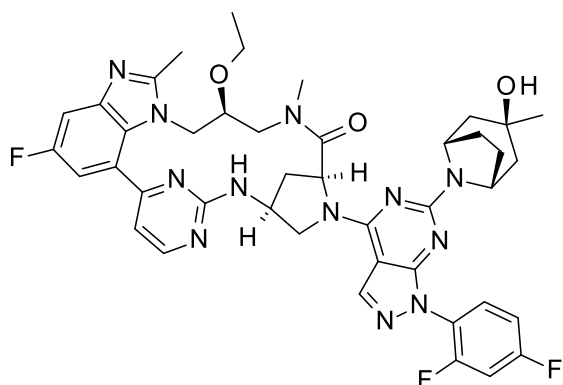


10 de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xliii') un compuesto que es

15 heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xliii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

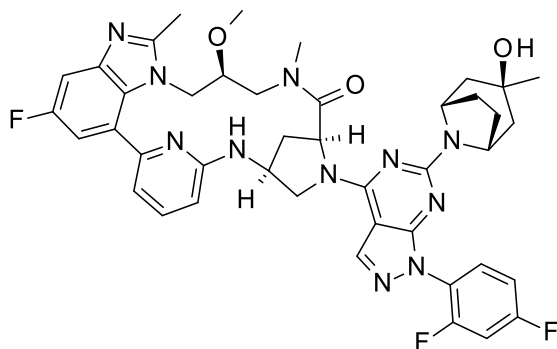


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

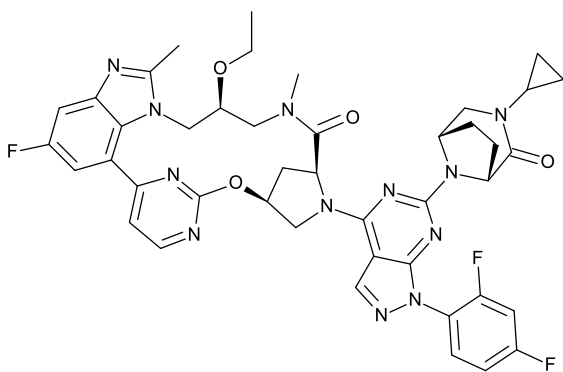


, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

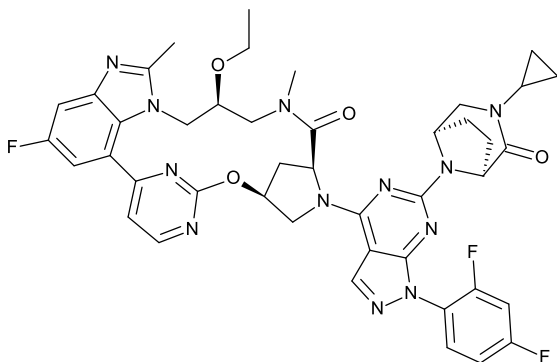
Otra forma de realización de la presente invención es (xlv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

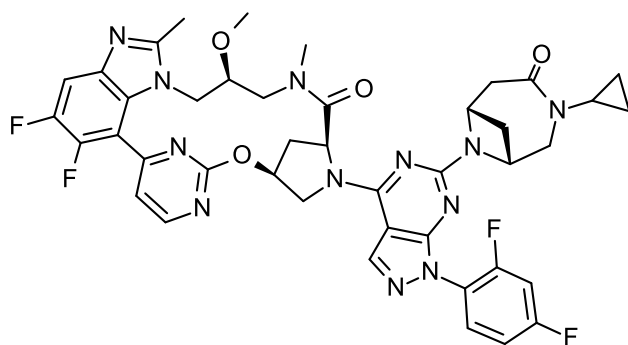
Otra forma de realización de la presente invención es (xlvii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra forma de realización de la presente invención es (xlvii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlvii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,6*S*)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

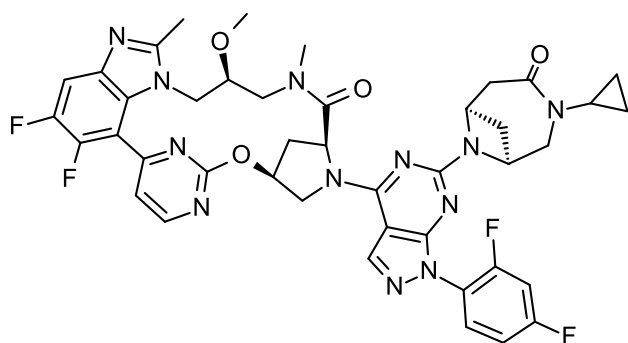
Otra forma de realización de la presente invención es (xlvii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlviii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,6*R*)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

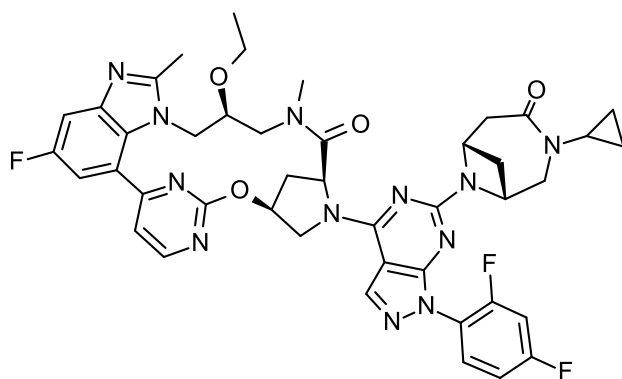
Otra forma de realización de la presente invención es (xlviii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (xlix') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,6*S*)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

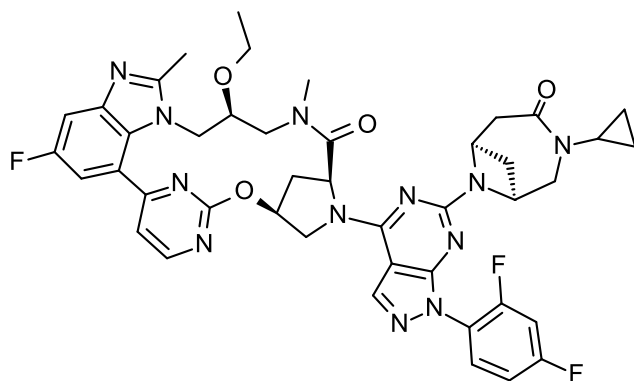
Otra forma de realización de la presente invención es (xlix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (I') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,6R)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

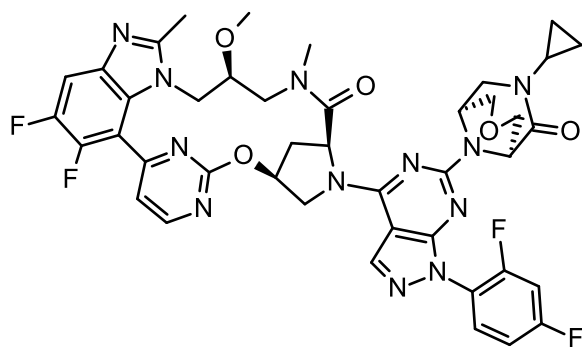
Otra forma de realización de la presente invención es (I) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (II') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5S)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (II) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable

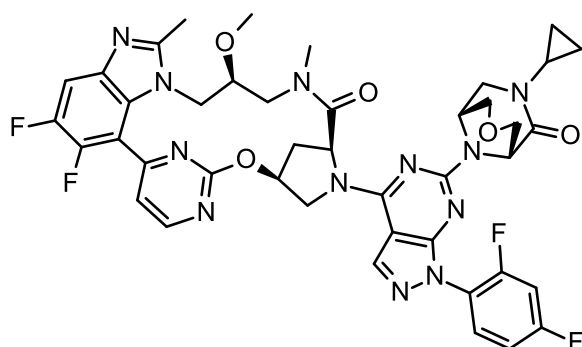
de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lii') un compuesto que es

5 1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lii) un compuesto que tiene la

10 siguiente fórmula:



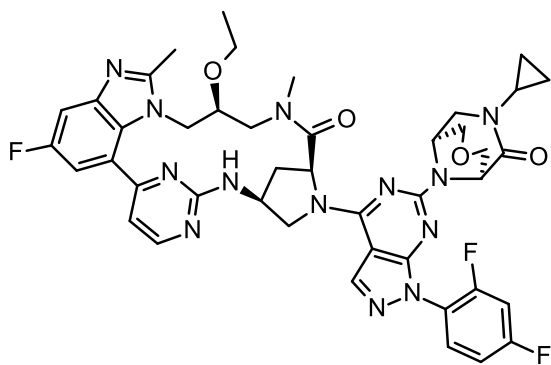
, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (liii') un compuesto que es (1S,5S)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8S,11S,15R)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-

15 oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

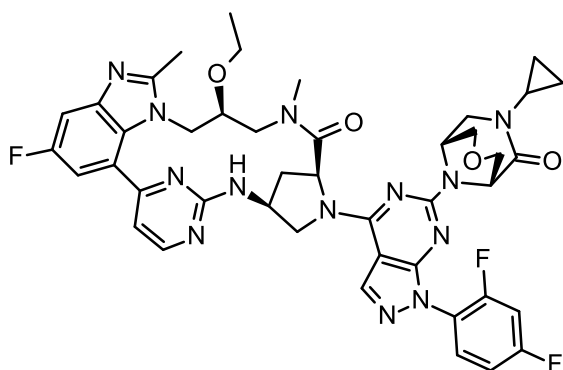
Otra forma de realización de la presente invención es (liii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (liv') un compuesto que es (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1.^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

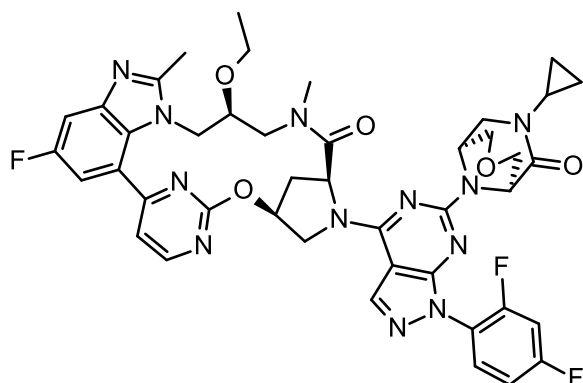
Otra forma de realización de la presente invención es (liv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1.^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable

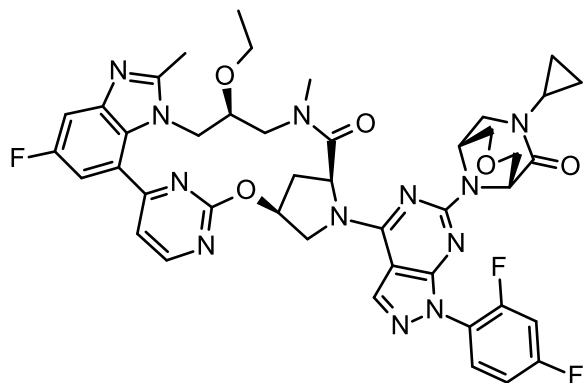
de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lvi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-

5 1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lvi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

10



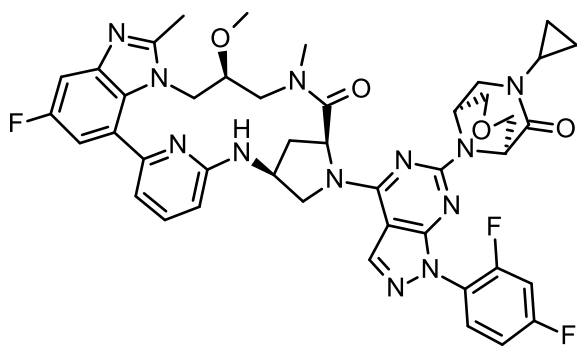
, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lvii') un compuesto que es (1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

Otra forma de realización de la presente invención es (lvii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

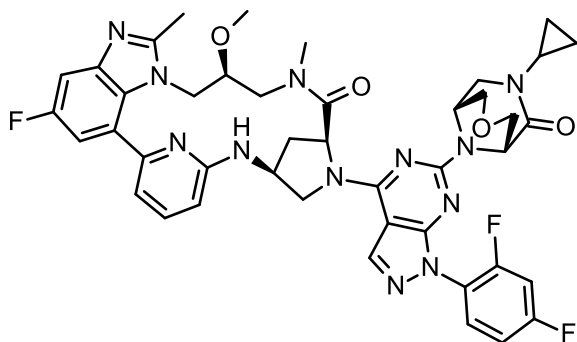


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lviii') un compuesto que es (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lviii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

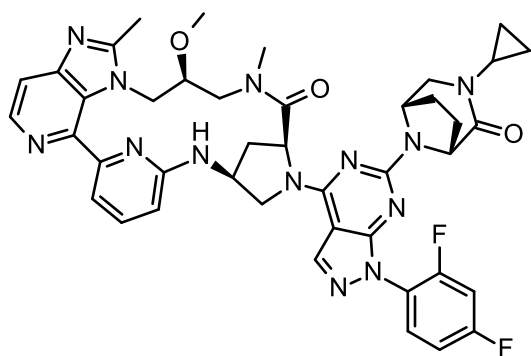


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lix') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18, 20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

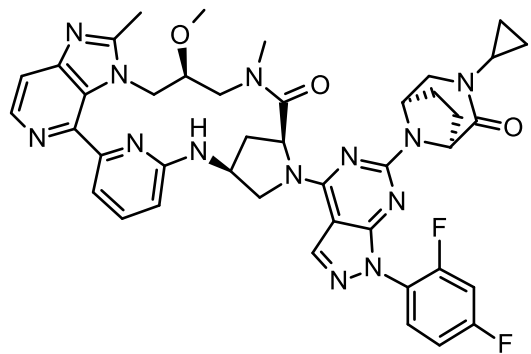
Otra forma de realización de la presente invención es (lix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ix') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5R)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo [15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}] hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

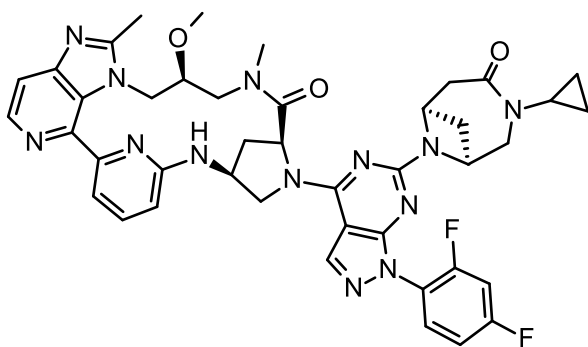
Otra forma de realización de la presente invención es (Ix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixi') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,6R)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

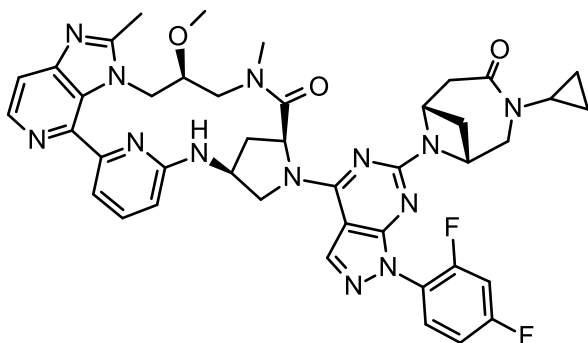


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixii') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,6S)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-
5 difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

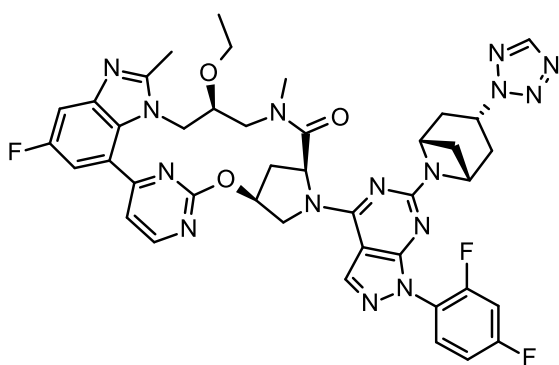


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixiii') un compuesto que es (8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-
15 hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

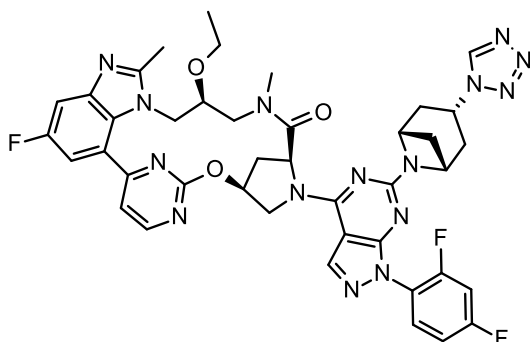
Otra forma de realización de la presente invención es (Ixiii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixiv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

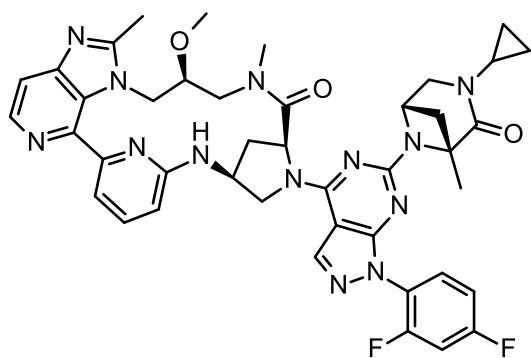
Otra forma de realización de la presente invención es (Ixiv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixiv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

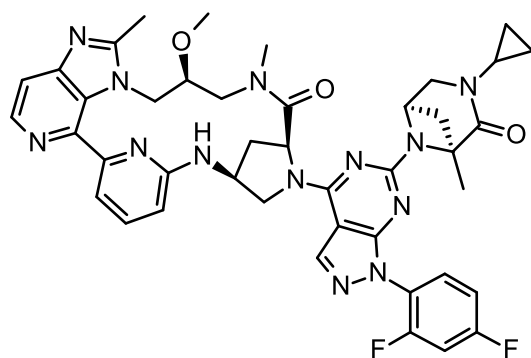
Otra forma de realización de la presente invención es (Ixiv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxvi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

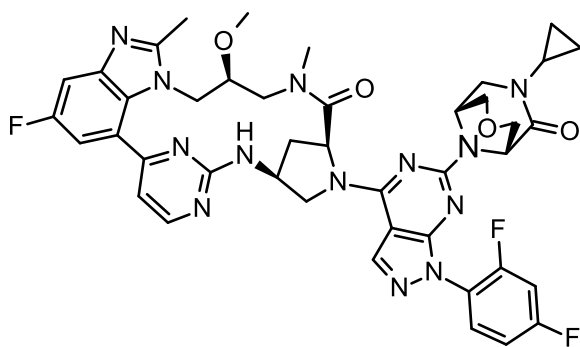
Otra forma de realización de la presente invención es (lxvi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxvii') un compuesto que es (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxvii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable

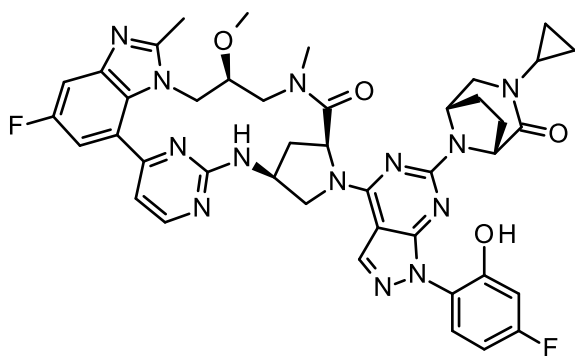
de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxviii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(4-

5 fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]

1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxviii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de

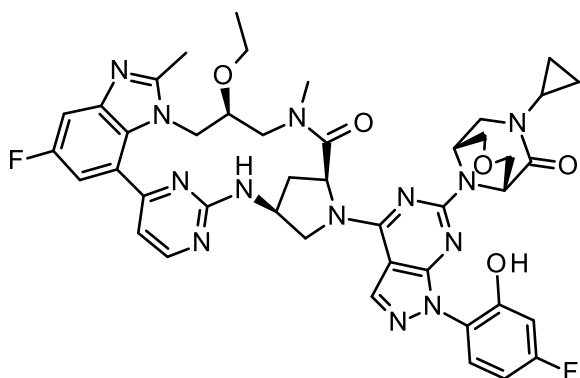
este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxix') un compuesto que es (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-

15 5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]

1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

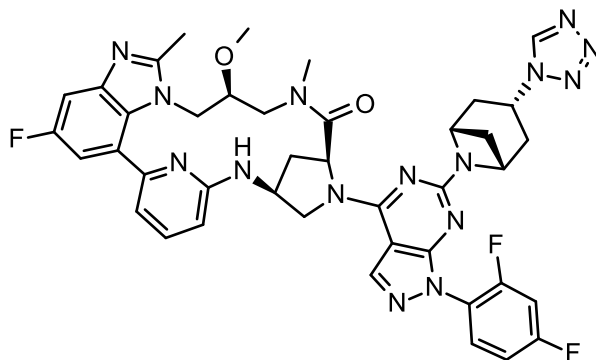


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxx') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-1-il)-6-azabiclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxx) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

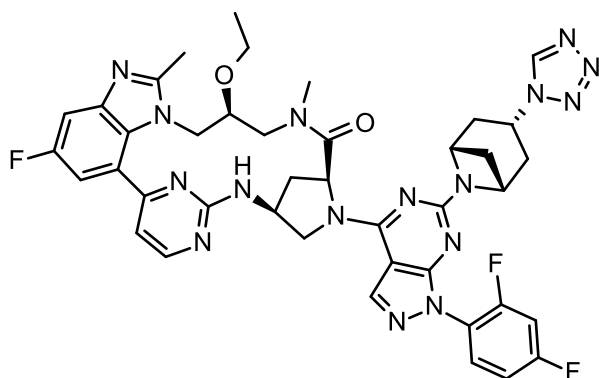


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-1-il)-6-azabiclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

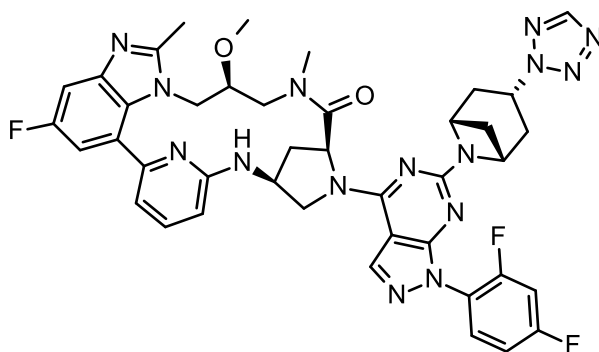


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-2-il)-6-azabiclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

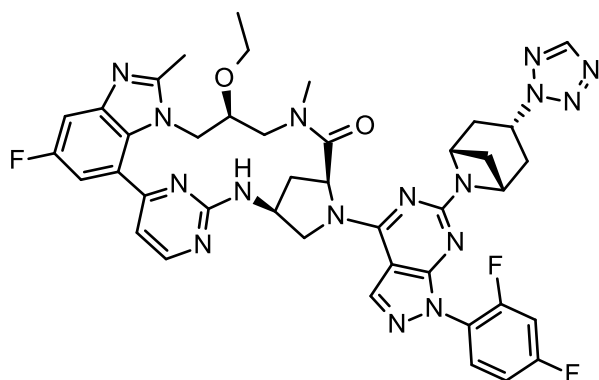


, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxiii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-2-il)-6-azabiclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxiii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable

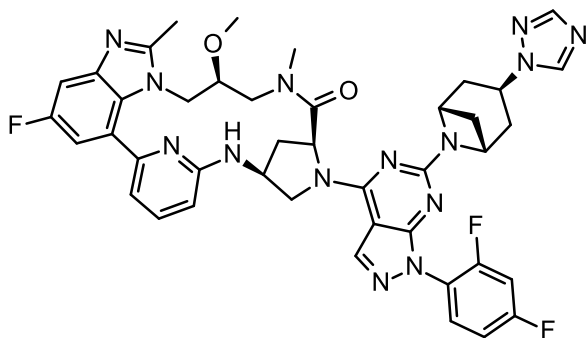
de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxiv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-

5 azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]

1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxiv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



10 , o una sal farmacéuticamente aceptable

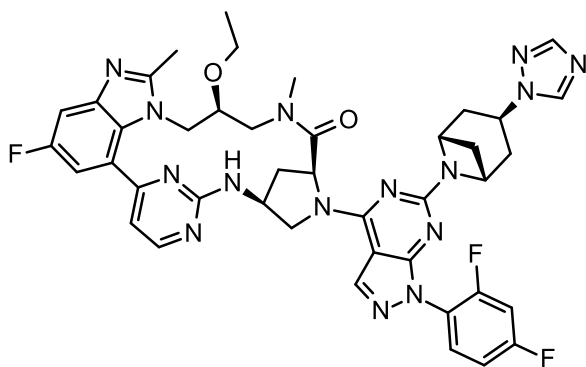
de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxv') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-

15 azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]

1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (Ixxv) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



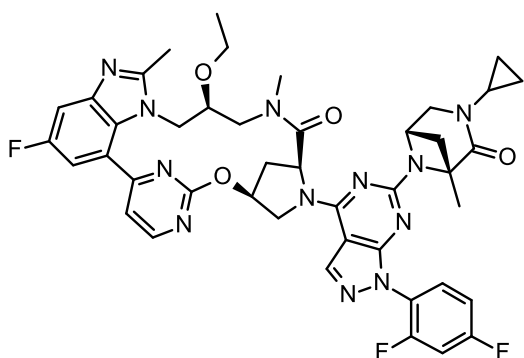
, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxvi') un compuesto que es

5 1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-
5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.12,6.18,11.020,24]hexacosa-
1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxvi) un compuesto que tiene la
10 siguiente fórmula:



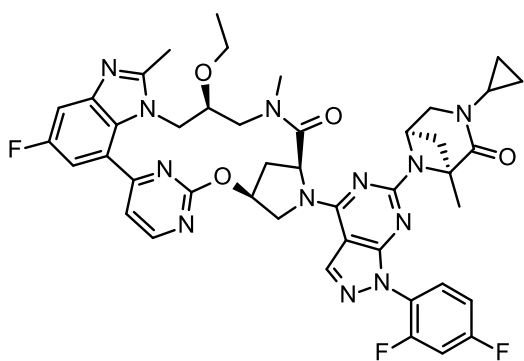
, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxvii') un compuesto que es

15 1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-
5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.12,6.18,11.020,24]hexacosa-
1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este.

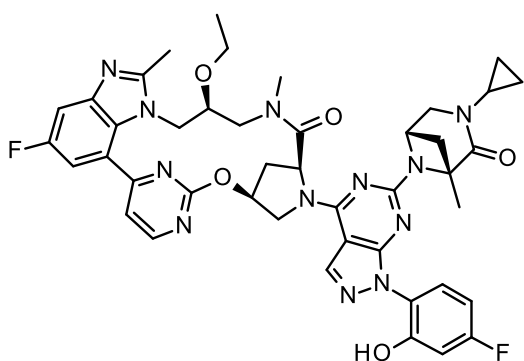
Otra forma de realización de la presente invención es (lxxvii) un compuesto que tiene la
20 siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxviii') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

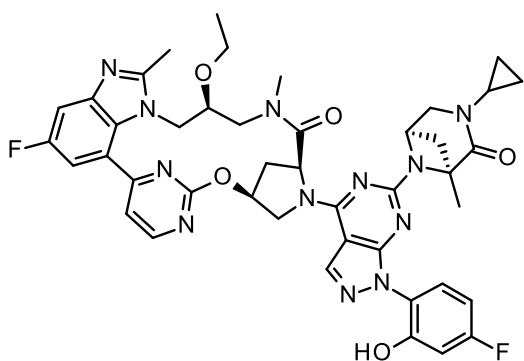
Otra forma de realización de la presente invención es (lxxviii) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxix') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

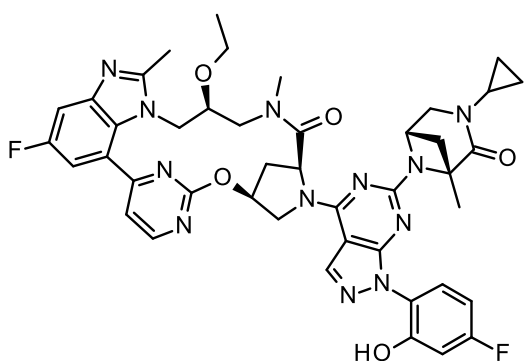
Otra forma de realización de la presente invención es (lxxix) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxx') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-3-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

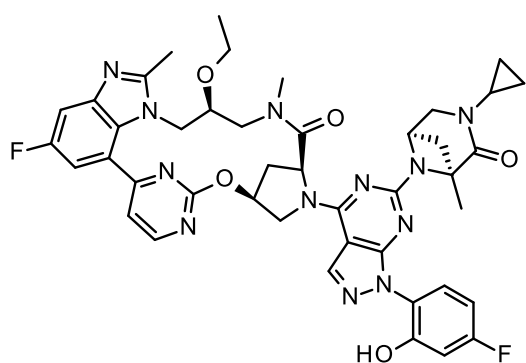
Otra forma de realización de la presente invención es (lxxx) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxxi') un compuesto que es (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-3-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra forma de realización de la presente invención es (lxxxi) un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y SU ADMINISTRACIÓN

5 Otra forma de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inertes, además de métodos para usar los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular al mezclar a temperatura ambiente, al pH adecuado y con
10 el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía de alrededor de 3 a alrededor de 8. En un ejemplo, un compuesto
15 de fórmula (I) se formula en un amortiguador de acetato, a un pH de 5. En otra forma de realización, los compuestos de fórmula (I) son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición amorfa o sólida, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de acuerdo con las buenas
20 prácticas médicas. Los factores que se consideran en este contexto son el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el cronograma de administración y otros factores conocidos por los profesionales de la salud. La “cantidad eficaz” del compuesto que se administrará se regirá por tales
25 consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la interacción de STING con IRF3, NF-κB, NLRP3, etc., para bloquear la producción de IFN tipo I corriente abajo y citocina proinflamatoria (por ejemplo, IL-6, TNFα, ISG), respuestas/condiciones celulares (por ejemplo, autofagia, apoptosis, senescencia celular). Por ejemplo, tal cantidad puede ser menor a la cantidad que resulta tóxica para las células normales, o para el mamífero

en su totalidad.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis variará de alrededor de 0,1 a 1000 mg/kg, de manera alternativa, de alrededor de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, en donde el rango inicial habitual del compuesto usado es de 0,1 a 1000 mg/kg/día. En otra forma de realización, las formas de dosis unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, que incluye administración oral, tópica (que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores de pH, endulzantes, agentes volumétricos y otros agentes activos.

Una formulación habitual se prepara al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son ampliamente conocidos por las personas del oficio de nivel medio y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más amortiguadores, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación agradable del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este) o ayudar en la elaboración del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Un ejemplo de una forma de dosis oral adecuada es un comprimido que contiene de

alrededor de 0,1 a 1000 mg del compuesto de la invención junto con alrededor de 0,1 a 1000 mg de lactosa anhidra, alrededor de 0,1 a 1000 mg de croscarmelosa de sodio, alrededor de 0,1 a 1000 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y alrededor de 0,1 a 1000 mg de estearato de magnesio. Primero, los ingredientes en polvo se mezclan en conjunto y luego se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir hasta formar un comprimido usando el equipo convencional. Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar al disolver el compuesto, por ejemplo, de 0,1 a 1000 mg, de la invención en una solución amortiguadora adecuada, por ejemplo, un amortiguador de fosfato, agregar un modificador de tonicidad, por ejemplo, una sal, tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros, para eliminar impurezas y contaminantes.

Por lo tanto, una forma de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra forma de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de interferonopatías, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Otra forma de realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de infección o tipo selectivo de cáncer.

Las siguientes composiciones A y B ilustran composiciones habituales de la presente invención, pero sirven simplemente como representativas de estas.

Composición A

Un compuesto de la presente invención puede usarse de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	<u>Por cada comprimido</u>
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Composición B

Un compuesto de la presente invención puede usarse de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	<u>Por cada cápsula</u>
5	Ingrediente activo 100,0 mg
	Almidón de maíz 20,0 mg
	Lactosa 95,0 mg
	Talco 4,5 mg
	Estearato de magnesio <u>0,5 mg</u>
10	220,0 mg

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

El compuesto de la invención inhibe la unión de cGAMP a STING y su señalización corriente abajo. En consecuencia, el compuesto de la invención es útil para bloquear la

15 activación, la señalización, la producción de citocina, quimiocina corriente abajo y los procesos celulares tales como la apoptosis y la autofagia. Los compuestos de la invención son útiles para la inhibición de STING. De forma alternativa, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de lupus eritematoso sistémico (SLE), dermatomiositis, nefropatía diabética (DKD), retinopatía diabética (DR),

20 degeneración macular senil (AMD), vasculitis asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia (SAVI), lupus perneo familiar (FCL), enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), síndrome COPA o síndrome de Wiskott-Aldrich. De manera más amplia, el compuesto puede ser útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades

25 autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades con trastornos neurológicos, enfermedades metabólicas, cardiovasculopatías, enfermedades oculares o tipos selectivos de cáncer donde está implicada la sobreexpresión o la activación de STING.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias.

30 En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades con trastornos neurológicos.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para el

35 tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para el

tratamiento o la profilaxis de enfermedades oculares.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de tipos selectivos de cáncer en los que está implicada la sobreexpresión o activación de STING.

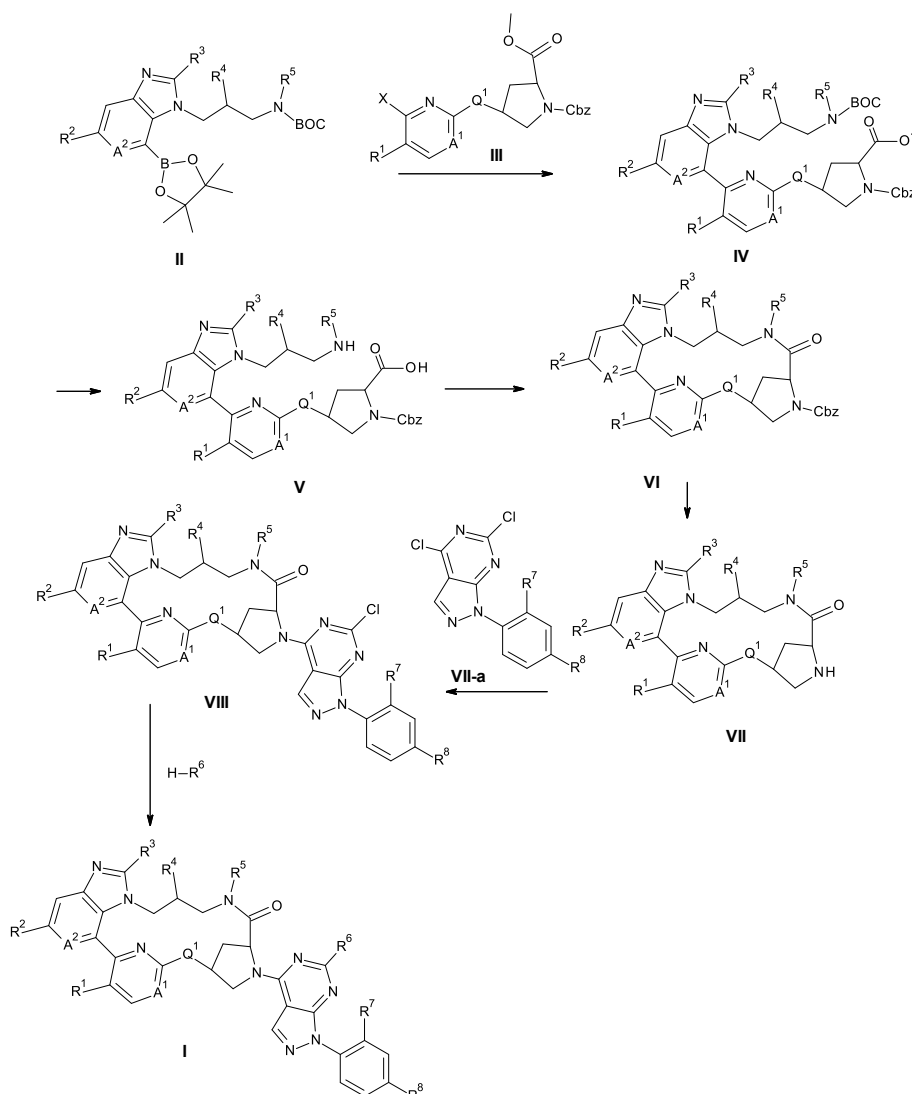
- 5 Alternativamente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de sujetos que tienen una interferonopatía o enfermedades autoinflamatorias en las que la activación de STING es la causa raíz de las patologías de la enfermedad. Más ampliamente, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de todos los procesos celulares patológicos que dependen de STING.
- 10 Otra forma de realización incluye un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero que necesita tal tratamiento, en donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 **SÍNTESIS**

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos, así como sus materiales de inicio, se proporcionan en los esquemas más adelante y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, R^1 a R^8 , Q^1 , A^1 y A^2 son como se definieron
- 20 anteriormente a menos que se indique lo contrario. Además, y a menos que se indique explícitamente lo contrario, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados conocidos por una persona del oficio de nivel medio en el ámbito de la química orgánica.

- Las vías de síntesis generales para preparar el compuesto de la invención se muestran
- 25 en los siguientes esquemas.

Esquema 1



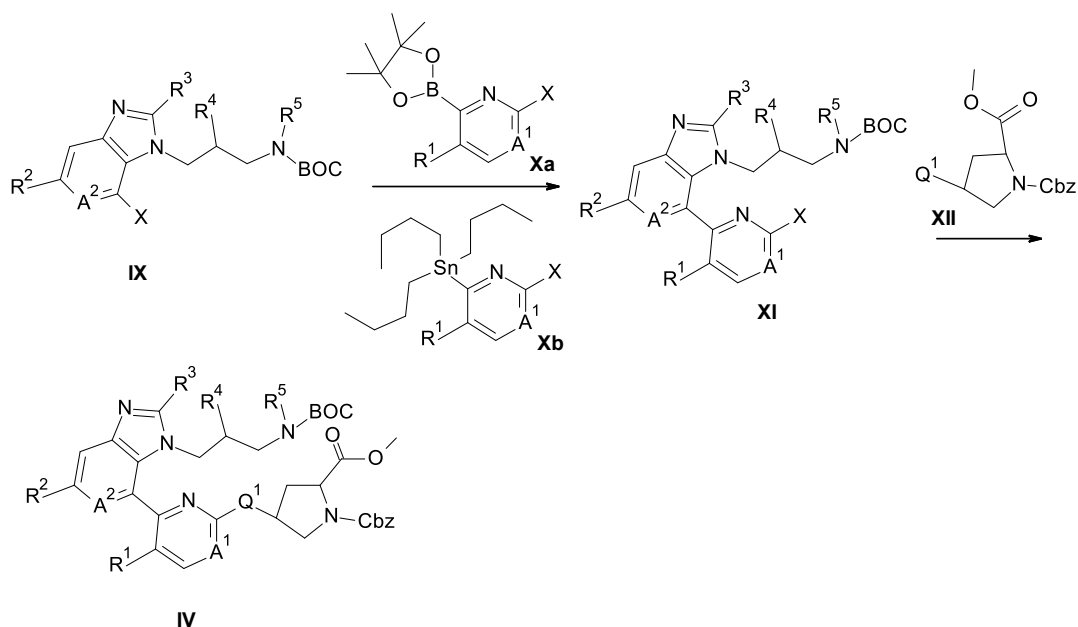
En donde X es halógeno.

Como se representa en el **esquema 1**, la síntesis de los compuestos de la presente invención comenzó a partir del compuesto de éster borónico de fórmula (II). El

- 5 El acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) con un catalizador, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, y una base, tal como K_2CO_3 , proporciona el compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) se hidroliza en presencia de LiOH directamente y luego mediante desprotección de Boc (HCl en dioxano o TFA en DCM) para obtener el compuesto de fórmula (V). El compuesto de fórmula (V) puede
- 10 ciclarse para obtener el compuesto de fórmula (VI) en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, y una base, tal como DIPEA. La siguiente desprotección de Cbz en condiciones ácidas proporciona el compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) que reaccionó con el compuesto de fórmula (VIIa) mediante sustitución nucleófila en presencia de una base, tal como DIEA, para obtener el compuesto de
- 15 fórmula (VIII), que se hizo reaccionar directamente con HR^6 mediante sustitución

nucleófila o acoplamiento cruzado de Buchwald para obtener el compuesto de fórmula (I) final.

Esquema 2



En donde X es halógeno.

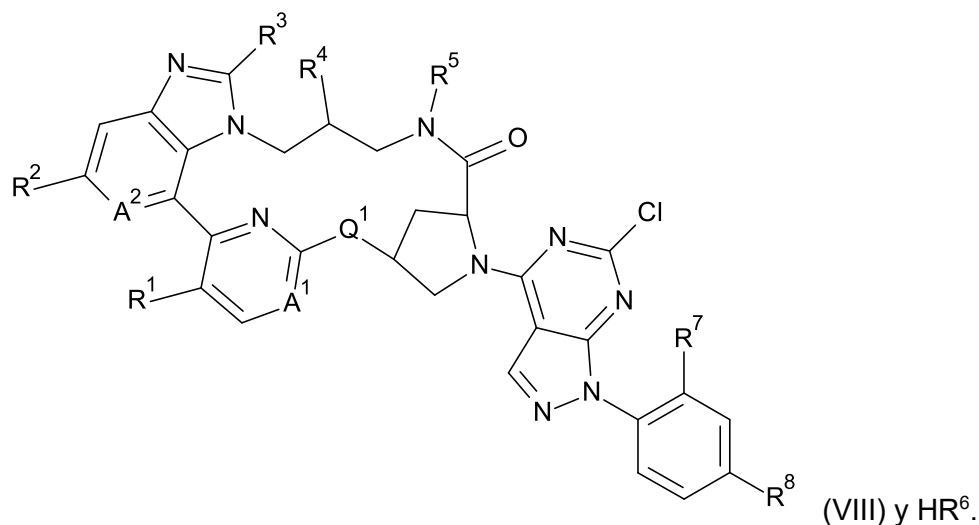
Como se representa en el **esquema 2**, la síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (IV) comenzó a partir del compuesto de fórmula (IX). El acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (Xa) con un catalizador, tal como Pd(dppf)Cl₂, y una base, tal como K₂CO₃, proporciona el compuesto de fórmula (XI). De manera alternativa, el acoplamiento de Stille entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (Xb) con yodocobre y Pd(PPh₃)₄ como catalizador, y fluoruro de cesio como una base, proporciona el compuesto de fórmula (XI). El siguiente acoplamiento de Buchwald entre el compuesto de fórmula (XI) y el compuesto de fórmula (XII) con un catalizador, tal como RuPhos Pd G2, y una base, tal como Cs₂CO₃, proporciona el compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) también se puede obtener mediante sustitución nucleófila en presencia de una base, tal como *t*-BuONa.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, HPLC o SFC (quiral).

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que comprende la siguiente etapa:

a) la formación del compuesto de fórmula (I) mediante sustitución nucleófila o

acoplamiento cruzado de Buchwald entre el compuesto de fórmula (VIII),



También es objeto de la invención un compuesto de fórmula (I) o (Ia) cuando se elabora de acuerdo con el proceso anterior.

5

EJEMPLOS

La invención se comprenderá más en detalle en referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

10 **ABREVIATURAS**

La invención se comprenderá más en detalle en referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en la presente son las siguientes:

CataCXium A Pd G2: Cloro[(di(1-adamantil)-N-butilfosfin)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II)

15 ACN: acetonitrilo

DCM: diclorometano

DIPEA o DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DMA: *N,N*-dimetilacetilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

20 DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

DMP : periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,2-benciodoxol-IV-3(1H)-ona)

DIAD: diisopropilazodicarboxilato

25 EA o EtOAc: acetato de etilo

FA: ácido fórmico

	HATU:	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
	h(s) o hr(s):	hora (s)
	IC ₅₀ :	mitad de concentración de inhibición
5	LCMS:	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	LiHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	min:	minuto(s)
	MS:	espectrometría de masas
	PE:	éter de petróleo
10	HPLC preparativa:	cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa
	TLC preparativa:	cromatografía de capa delgada preparativa
	Pd ₂ (dba) ₃ :	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina:	(SP-4-1)-[1,3-Bis[2,6-bis(1-propilbutil)fenil]-4,5-dicloro-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-iliden]dicloro(3-cloropiridin-κN)-paladio
15	Rf:	factor de retención
	rt o r.t:	temperatura ambiente
	RT:	tiempo de retención
	RuPhos Pd G2:	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) de 2. ^a generación
20	SFC:	cromatografía de fluido supercrítico
	t-BuONa:	<i>ter</i> -butóxido de sodio
	TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBD:	1,5,7-triazabicilo[4.4.0]dec-5-eno
	TEA:	trimetilamina
25	TFA:	ácido trifluoroacético
	THF:	tetrahidrofurano
	TLC:	cromatografía de capa delgada
	v/v	relación en volumen

30 **CONDICIONES EXPERIMENTALES GENERALES**

Los intermediarios y los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía en columna flash usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo Quad 12/25 Cartridge. ii) instrumento de columna combi-flash ISCO. Marca del gel de sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) N.º de registro de CAS: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micrómetros; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermediarios y compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en columna de fase inversa usando una columna XBridge™ Prep-C18 (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm), columna SunFire™ Prep-C18 (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm), Phenomenex Synergi-C18 (10 µm, 25 × 150 mm) o Phenomenex Gemini-C18 (10 µm, 25 × 150 mm).

- 5 Sistema de purificación Waters AutoP (administrador de muestras 2767, bomba 2525, detector: Micromass ZQ y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido de amonio al 0,1 % en agua; acetonitrilo y FA al 0,1 % en agua o acetonitrilo y TFA al 0,1 % en agua). O sistema de purificación Gilson-281 (bomba 322, detector: UV 156, sistema de solventes: acetonitrilo e hidróxido de amonio al 0,05 % en agua; acetonitrilo y FA al 10 0,225 % en agua; acetonitrilo y Hcl al 0,05 % en agua; acetonitrilo y TFA al 0,075 % en agua; o acetonitrilo y agua).

- Para la separación quiral por SFC, los intermediarios se separaron por columna quiral (Daicel chiralpak IC, 5 µm, 30 × 250 mm), AS (10 µm, 30 × 250 mm) o AD (10 µm, 30 × 250 mm) usando el sistema de SFC de Mettler Toledo Multigram III, SFC preparativa 15 Waters 80Q o SFC preparativa Thar 80, sistema de solventes: CO₂ e IPA (TEA al 0,5 % en IPA) o CO₂ y MeOH (NH₃·H₂O al 0,1 % en MeOH), contrapresión de 100 bar, detección UV a 254 o 220 nm.

- Los espectros LC/MS de los compuestos se obtuvieron con LC/MS (Waters™ Alliance 2795-Micromass ZQ, Shimadzu Alliance 2020-Micromass ZQ o Agilent Alliance 6110- 20 Micromass ZQ), las condiciones de LC/MS fueron como se indica a continuación (tiempo de corrida 3 o 1,5 min):

Condición ácida I: A: TFA al 0,1 % en H₂O; B: TFA al 0,1 % en acetonitrilo;

Condición ácida II: A: TFA al 0,0375 % en H₂O; B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo;

Condición básica I: A: NH₃·H₂O al 0,1 % en H₂O; B: acetonitrilo;

- 25 Condición básica II: A: NH₃·H₂O al 0,025 % en H₂O; B: acetonitrilo;

Condición neutra: A: H₂O; B: acetonitrilo.

Espectros de masa (MS): en general solo se informan los iones que indican la masa de origen y, a menos que se indique lo contrario, el ion de masa citado es el ion de masa positivo (MH)⁺.

- 30 Los espectros de RMN se obtuvieron mediante Bruker Avance 400 MHz, 500 Mhz.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un sintetizador de microondas Biotage Initiator Sixty. Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo en una atmósfera de argón o nitrógeno. Los reactivos se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales sin purificación 35 adicional, a menos que se indicara lo contrario.

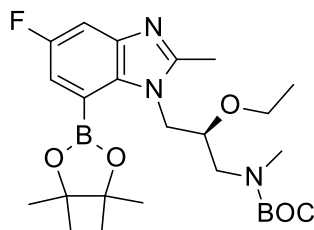
EJEMPLOS PREPARATIVOS

Los ejemplos a continuación pretenden ilustrar el significado de la presente invención, pero de ningún modo deben considerarse limitativos del significado de la presente invención:

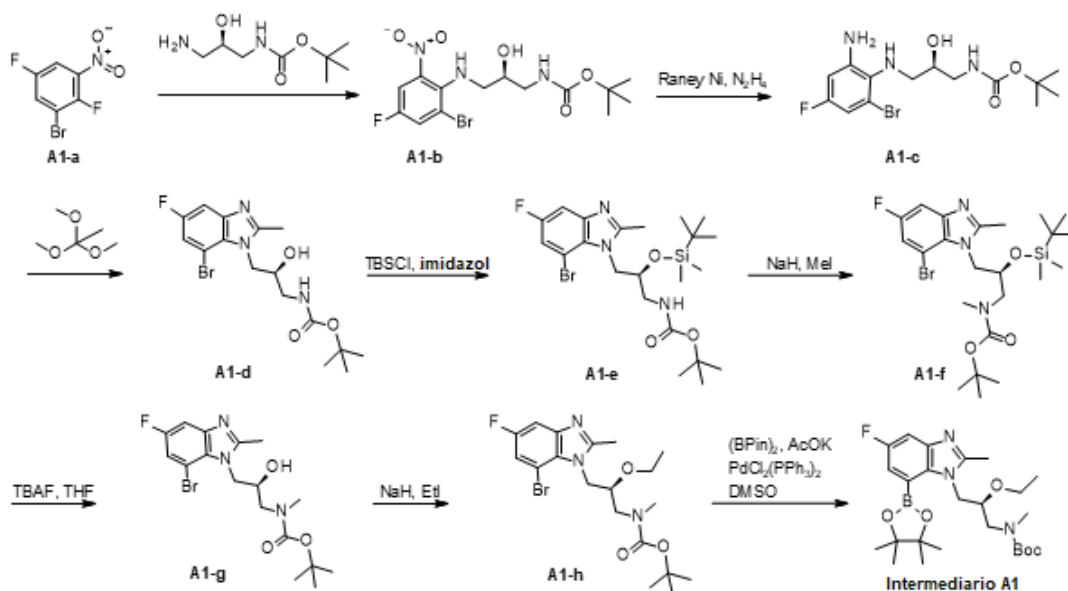
5

Intermediario A1

***ter*-butil *N*-[(2*R*)-2-etoxi-3-[5-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol-1-il]propil]-*N*-metil-carbamato**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



10

Etap 1: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(2-bromo-4-fluoro-6-nitro-anilino)-2-hidroxi-propil]carbamato (compuesto A1-b)

A una mezcla de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-amino-2-hidroxi-propil]carbamato (59,6 g, 313,25 mmol) y 1-bromo-2,5-difluoro-3-nitro-benceno (compuesto **A1-a**, 71,0 g, 298,33 mmol) en ACN (710 ml) se agregó carbonato de potasio (82,4 g, 596,66 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 2 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **A1-b** (131 g). LCMS (M+H)⁺: 408.

15

Etap 2: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(2-amino-6-bromo-4-fluoro-anilino)-2-hidroxi-propil]carbamato (compuesto A1-c)

20

A una solución de compuesto **A1-b** (63,0 g, 154,33 mmol) en metanol (1000 ml) se agregaron Ni de Raney (36,2 g, 617,31 mmol) e hidrato de hidrazina (29,2 g, 583,1 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 1 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **A1-c** (128 g). LCMS (M+H)⁺: 378.

Etapas 3: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*S*)-3-(7-bromo-5-fluoro-2-metil-bencimidazol-1-il)-2-hidroxi-propil]carbamato (compuesto A1-d)

A una solución de compuesto **A1-c** (123,0 g, 325,19 mmol) en THF anhidro (1500 ml) se agregaron ortoacetato de trimetilo (136,7 ml, 1104 mmol) y *p*-toluensulfonato de piridinio (11,7 g, 46,62 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 20 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **A1-d** (160 g). LCMS (M+H)⁺: 402.

Etapas 4: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*S*)-3-(7-bromo-5-fluoro-2-metil-bencimidazol-1-il)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-propil]carbamato (compuesto A1-e)

A una solución de compuesto **A1-d** (80,0 g, 198,88 mmol) e imidazol (40,6 g, 596,63 mmol) en DMF (765 ml) se agregó *ter*-butildimetilclorosilano (59,9 g, 397,75 mmol), la mezcla se agitó durante 18 h a 30 °C. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso frío (2000 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml) dos veces. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **A1-e** (94 g). LCMS (M+H)⁺: 516.

Etapas 5: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(7-bromo-5-fluoro-2-metil-bencimidazol-1-il)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto A1-f)

A una solución de compuesto **A1-e** (82,0 g, 158,75 mmol) en DMF (800 ml) se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 15,8 g, 396,89 mmol) a 0 °C y luego se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, se agregó yodometano (90,1 g, 635,02 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto **A1-f** (44,4 g). LCMS (M+H-56)⁺: 530.

Etapas 6: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(7-bromo-5-fluoro-2-metil-bencimidazol-1-il)-2-hidroxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto A1-g)

Una mezcla de compuesto **A1-f** (39,8 g, 75,02 mmol) y TBAF/THF (1M, 150,0 ml, 150 mmol) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (600 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **A1-g** (39,4 g). LCMS (M+H)⁺: 416.

Etapas 7: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(7-bromo-5-fluoro-2-metil-bencimidazol-1-il)-2-etoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto A1-h)

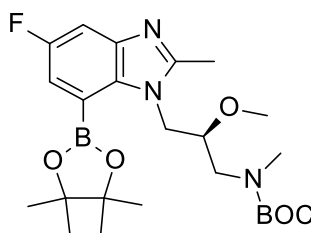
A una solución de compuesto **A1-g** (17,4 g, 41,8 mmol) y yodoetano (5,0 ml, 62,7 mmol) en DMF (174 ml) se agregó hidruro de sodio (2,2 g, 55,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Luego, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **A1-h** (20,4 g). LCMS (M+H)⁺: 444.

Etapas 8: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-2-etoxi-3-[5-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]bencimidazol-1-il]propil]-*N*-metil-carbamato (intermediario A1)

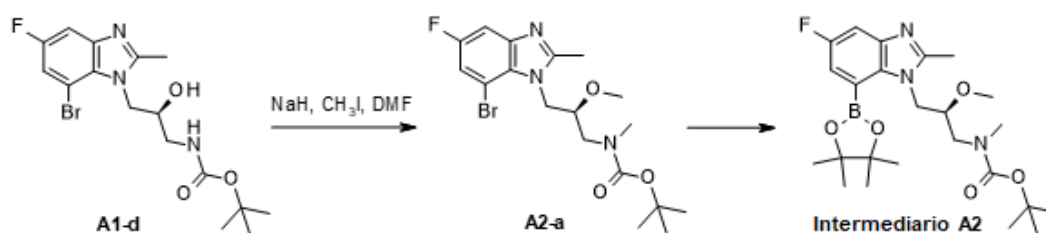
A una mezcla de compuesto **A1-h** (19,4 g, 43,66 mmol) y bis(pinacolato)diboro (27,72 g, 109,15 mmol) en DMSO (194 ml) se agregaron acetato de potasio (8,6 g, 87,3 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,6 g, 6,55 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (4,7 g, 13,1 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ tres veces y luego se agitó a 130 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua (1000 ml) y se extrajo con EA (500 ml). La capa orgánica se secó y se concentró, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el intermediario **A1** (15 g). LCMS (M+H)⁺: 492.

Intermediario A2

***ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-[5-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]bencimidazol-1-il]-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(7-bromo-5-fluoro-2-metil-bencimidazol-1-il)-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto A2-a)

A una solución de compuesto **A1-d** (10,0 g, 26,02 mmol) en DMF (200 ml) se agregó CH₃I (11,08 g, 78,07 mmol) a -10 °C en N₂, luego se agregó NaH (2,6 g, 65,06 mmol) lentamente en porciones. La reacción se agitó a -10 °C durante 5 h. La reacción se agitó a 20 °C durante 12 h más. La reacción se inactivó con hielo y NH₄Cl acuoso frío, y luego se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **A2-a** (11,7 g). LCMS (M+H)⁺: 430.

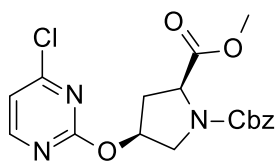
Etapas 2: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-[5-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]bencimidazol-1-il]-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato

(intermediario A2)

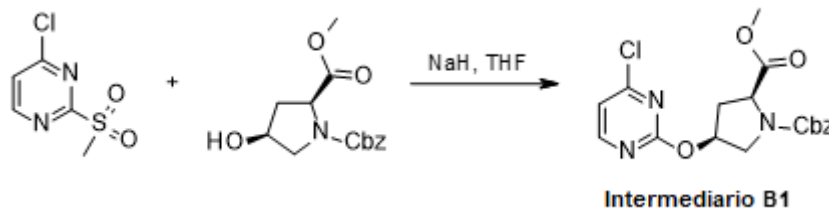
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **A1** usando el compuesto **A2-a** en lugar del compuesto **A1-h** en la etapa 8. LCMS (M+H)⁺: 478.

Intermediario B1

O1-bencil O2-metil (2*S*,4*S*)-4-(4-cloropirimidin-2-il)oxipirrolidin-1,2-dicarboxilato



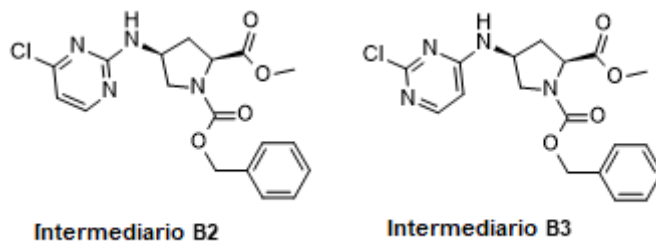
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



A una mezcla de O1-bencil O2-metil (2*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (30,0 g, 107,4 mmol) y 4-cloro-2-metilsulfonil-pirimidina (20,0 g, 103,8 mmol) en THF anhidro (340 ml) se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 4,4 g, 110 mmol) en porciones a temperatura ambiente en nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso (200 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto crudo, luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el intermediario **B1** (27,0 g). LCMS (M+H)⁺: 392.

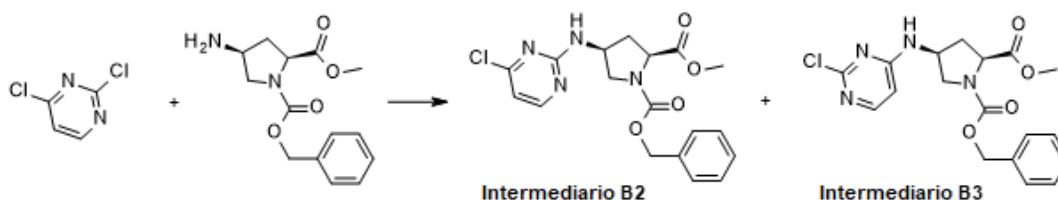
Intermediarios B2 y B3

O1-bencil O2-metil (2S,4S)-4-[(4-cloropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (intermediario B2) y O1-bencil O2-metil (2S,4S)-4-[(2-cloropirimidin-4-il)amino]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (intermediario B3)



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



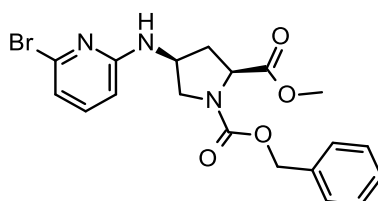
10

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (5,35 g, 35,9 mmol), 1-bencil 2-metil (2S,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato (5 g, 18 mmol), K₂CO₃ (4,97 g, 35,9 mmol) y DIPEA (4,64 g, 35,9 mmol) en MeCN se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se filtró y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con 10 %-30 % de PE en EtOAc) para obtener el intermediario **B2** (eluido más rápido, 1 g) y el intermediario **B3** (eluido más lento, 6 g), LCMS (M+H)⁺: 391.

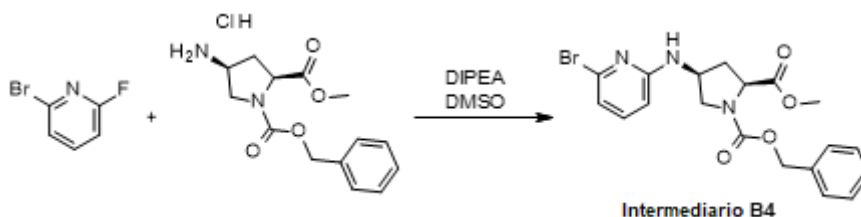
15

Intermediario B4

O1-bencil O2-metil (2S,4S)-4-[(6-bromo-2-piridil)amino]pirrolidin-1,2-dicarboxilato



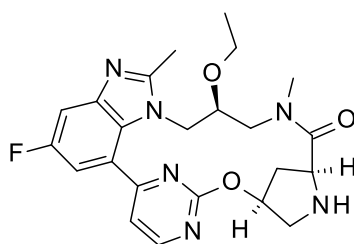
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



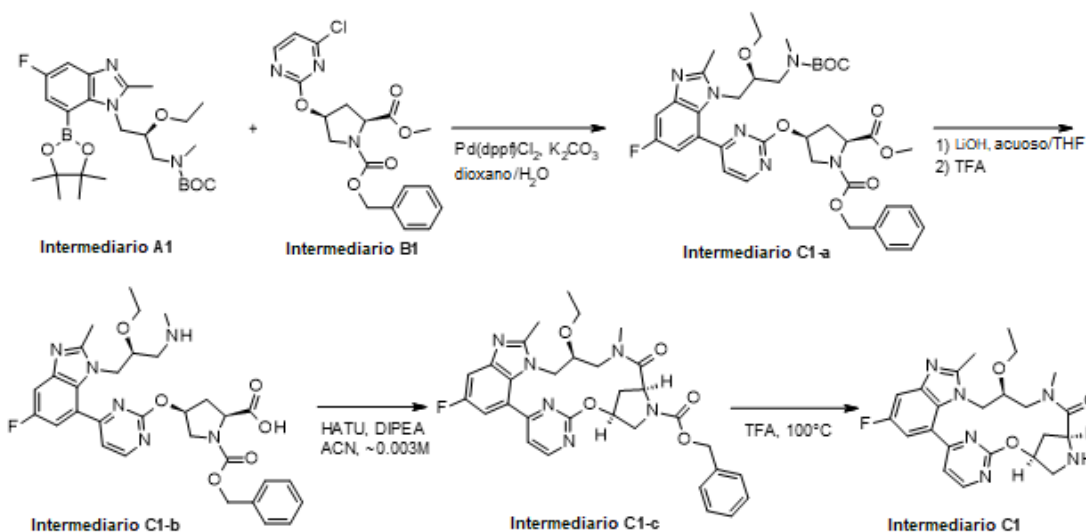
Una mezcla de O1-bencil O2-metil (2S,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato;clorhidrato (4,7 g, 14,93 mmol), 2-bromo-6-fluoropiridina (3,15 g, 17,92 mmol) y DIPEA (13,0 ml, 74,66 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y vertió en 150 ml de agua, y luego se extrajo con 25 ml de EA tres veces. La capa orgánica se concentró para obtener un aceite y, luego, se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el intermediario **B4** (5,1 g), LCMS (M+H)⁺: 434.

Intermediario C1

(8S,11S,15R)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexapentaciclo
[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Eta **p**a **1**: **p**reparación de **O**1-bencil **O**2-metil (2S,4S)-4-[[6-[3-[(2R)-3-[ter-butoxicarbonil(metil)amino]-2-metoxi-propil]-6-fluoro-2-metil-bencimidazol-4-il]-2-piridil]amino]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (compuesto **C1-a**)

A un matraz se agregaron K₂CO₃(3,36 g, 24,3 mmol), intermediario **B1** (5,28 g, 12,15 mmol), intermediario **A1**(5,8 g, 12,15 mmol), 1,4-dioxano (60 ml) y agua (1 ml). La suspensión se burbujeó con N₂ durante 5 min, luego se agregó complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(i) (992 mg, 1,21 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y

se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró, se obtuvo un aceite marrón. Luego, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **C1-a** (6,8 g) como un aceite amarillo. LCMS (M+H)⁺: 721.

5 **Etapla 2: preparación de ácido (2S,4S)-1-benciloxicarbonil-4-[[6-[6-fluoro-3-[(2S)-2-metoxi -3-(metilamino)propil]-2-metil-bencimidazol-4-il]-2-piridil]amino]pirrolidin-2-carboxílico (compuesto C1-b)**

Al matraz que contenía el compuesto **C1-a** (6,8 g, 9,65 mmol) se agregó tetrahidrofurano (20 ml). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente y se agregó 2 M de LiOH (acuoso) (20 ml, 40 mmol) por goteo. La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, y el pH se ajustó a 4 con 2 N de solución acuosa de HCl, y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener un sólido espumoso, que se disolvió en diclorometano (5 ml) y TFA (5 ml). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se concentró para obtener el compuesto **C1-b** (4,9 g) como un aceite. LCMS (M+H)⁺: 607.

Etapla 3: preparación de bencil (8S,11S,15R)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-carboxilato (compuesto C1-c)

20 A una solución de HATU (4,57 g, 12,02 mmol,) y DIEA (10,5 ml, 60,1 mmol) en acetonitrilo (1200 ml) se agregó otra solución de compuesto **C1-b** (4,92 g, 6,01 mmol) en acetonitrilo (1200 ml) por goteo en 4 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **C1-c** (3,5 g) como una espuma amarilla. LCMS (M+H)⁺: 589.

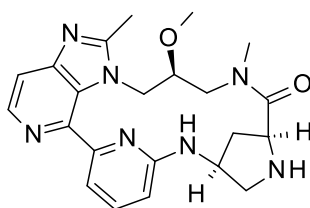
25

Etapla 4: preparación de (8S,11S,15R)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (intermediario C1)

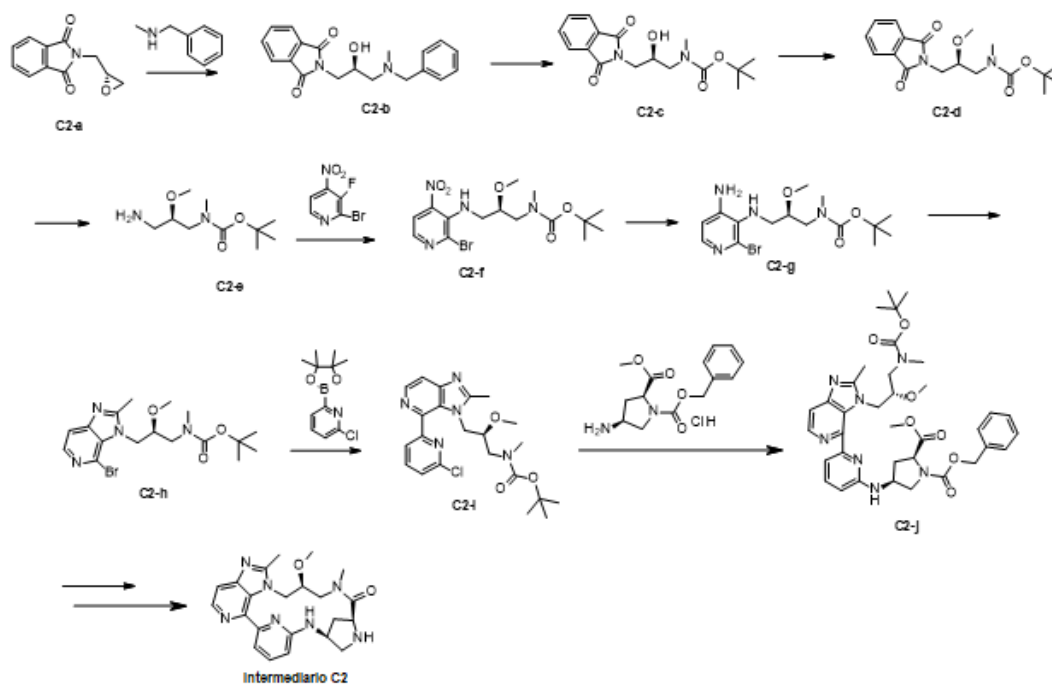
30 Al matraz que contenía el compuesto **C1-c** (3,5 g, 6,11 mmol) se agregó TFA (30 ml). La solución marrón se calentó hasta reflujo y se agitó durante 3 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró para obtener el intermediario **C1** (7 g) como un aceite crudo. LCMS (M+H)⁺: 455.

Intermediario C2

35 **(8S,11S,15R)-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: preparación de 2-[(2S)-3-[bencil(metil)amino]-2-hidroxi-propil]isoindolina-1,3-diona (compuesto **C2-b**)

A una solución de compuesto **C2-a** (30,0 g, 147,65 mmol) en etanol (300 ml) se agregó *N*-metilbencilamina (23 ml, 177 mmol) a 20 °C en una porción. La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **C2-b** (40,0 g) como un aceite amarillo. LCMS (M+H)⁺: 325.

Etapa 2: preparación de *ter*-butil *N*-[(2R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-hidroxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto **C2-c**)

A una solución de compuesto **C2-b** (30,0 g, 92,49 mmol) y di-*t*-butildicarbonato (30,28 g, 138,74 mmol) en metanol (667 ml) se agregó Pd(OH)₂/C(15,0 g, 10 %) húmedo en N₂ a 20 °C. La reacción se agitó en 50 psi de H₂ a 40 °C durante 12 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto **C2-c** (125 g, preparación de tres lotes juntos). LCMS (M-100+H)⁺: 235.

Etapa 3: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C2-d)

A una solución de NaH (5,8 g, 145 mmol) en DMF seca (220 ml) se agregó yodometano (55 g, 387 mmol) a 0 °C en N₂. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se agregó una solución de compuesto **C2-c** (32,25 g, 96,45 mmol, 1,0 eq) en DMF seca (130 ml), y luego la reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso helado (5 l) y se extrajo con EA (2 l×3). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 l×3), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **C2-d** (110,0 g, preparación de tres lotes juntos). LCMS (M-100+H)⁺: 249.

Etapa 4: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-amino-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C2-e)

A una solución de compuesto **C2-d** (100,0 g, 287,03 mmol) en etanol (30 ml) se agregó metilamina/etanol (557,97 g, 6,1 mol) por goteo a 20 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **C2-e** (80,0 g).

Etapa 5: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-[(2-bromo-4-nitro-3-piridil)amino]-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C2-f)

La mezcla de 2-bromo-3-fluoro-4-nitro-piridina (20,0 g, 90,51 mmol), compuesto **C2-e** (29,2 g, 133,77 mmol) y K₂CO₃ (25,0 g, 180,9 mmol) en ACN (200 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **C2-f** (120,0 g, preparación de cuatro lotes juntos). LCMS (M-100+2+H)⁺: 321.

Etapa 6: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(4-bromo-2-metil-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-2-etoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C2-g)

A una solución de compuesto **C2-f** (30,0 g, 71,55 mmol) en metanol (300 ml) se agregó Raney Ni (42,0 g, 715,62 mmol) en N₂. Luego, se agregó hidrato de hidrazina (35,82 g, 715,54 mmol) por goteo a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 4 h y luego la mezcla se filtró, el filtrado se concentró para obtener un residuo, que se extrajo con DCM para obtener el compuesto **C2-g** (28,2 g). LCMS (M+2+H)⁺: 391.

Etapa 7: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-(4-bromo-2-metil-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)-2-etoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C2-h)

A una solución de compuesto **C2-g** (50,0 g, 123,97 mmol) en THF anhidro (500 ml) se

agregaron ortoacetato de trimetilo (56 ml, 417 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (5,0 g, 19,9 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a 80 °C y luego se concentró. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EA, la capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **C2-h** (47,0 g). LCMS (M+2+H)⁺: 415.

5

Etapas 8: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-[4-(6-cloro-2-piridil)-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C2-i)

A una solución de compuesto **C2-h** (40,0 g, 96,78 mmol), pinacoléster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico (20,69 g, 86,38 mmol) y K₃PO₄ (41,38 g, 194,94 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (40 ml) se agregó CataCXium A Pd G2 (12,94 g, 19,35 mmol) en una porción en N₂ a 25 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 5 h en N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **C2-i** (26,0 g). LCMS (M+H)⁺: 446.

15 **Etapas 9: preparación de *O*1-bencil *O*2-metil (2*S*,4*S*)-4-[[6-[3-[(2*R*)-3-*ter*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-metoxi-propil]-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]-2-piridil]amino]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (compuesto C2-j)**

A una solución de compuesto **C2-i** (26,0 g, 58,3 mmol), 1-bencil 2-metil (2*S*,4*S*)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxilato (19,47 g, 69,96 mmol) y carbonato de cesio (47,5 g, 145,79 mmol) en 1,4-dioxano (520 ml) se agregó Ruphos Pd G2 (6,8 g, 8,75 mmol) en una porción en N₂. La reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en N₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **C2-j** (12,0 g). LCMS (M+H)⁺: 688.

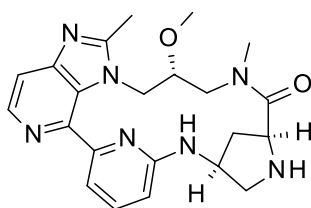
25 **Etapas 10~13: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (intermediario C2)**

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C1** usando el compuesto **C2-j** en lugar del compuesto **C1-a**. LCMS (M+H)⁺: 422.

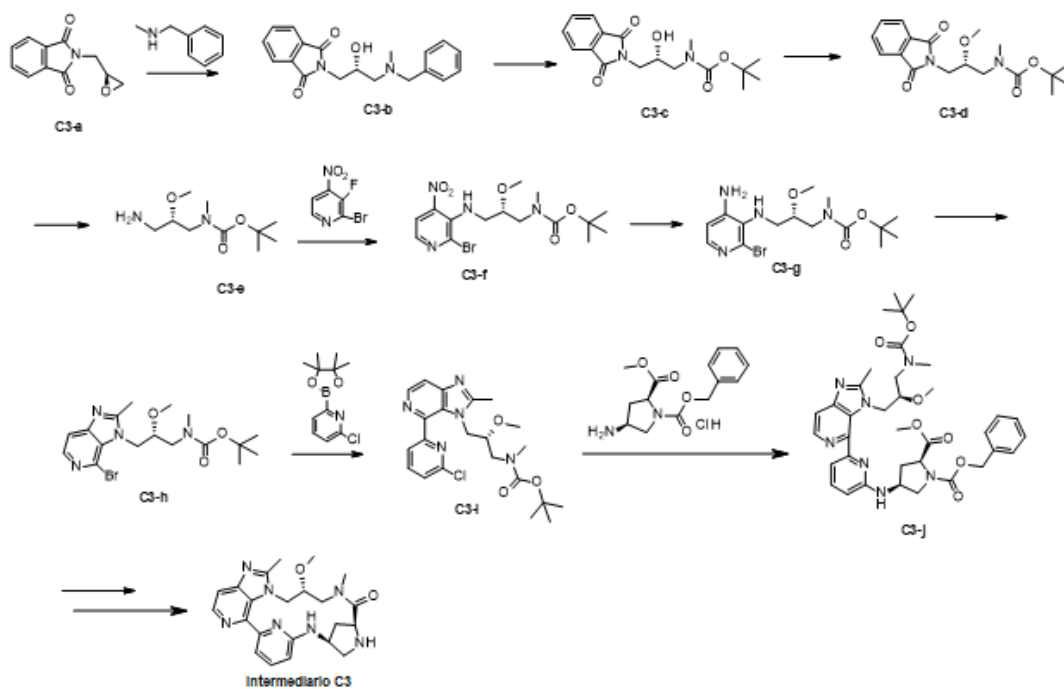
30

Intermediario C3

(8*S*,11*S*,15*S*)-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



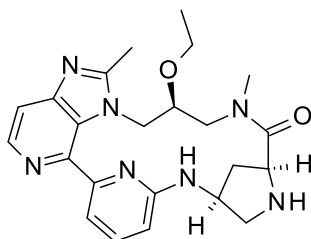
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario

5 **C2** usando el compuesto **C3-a** en lugar del compuesto **C2-a**. LCMS (M+H)⁺: 422.

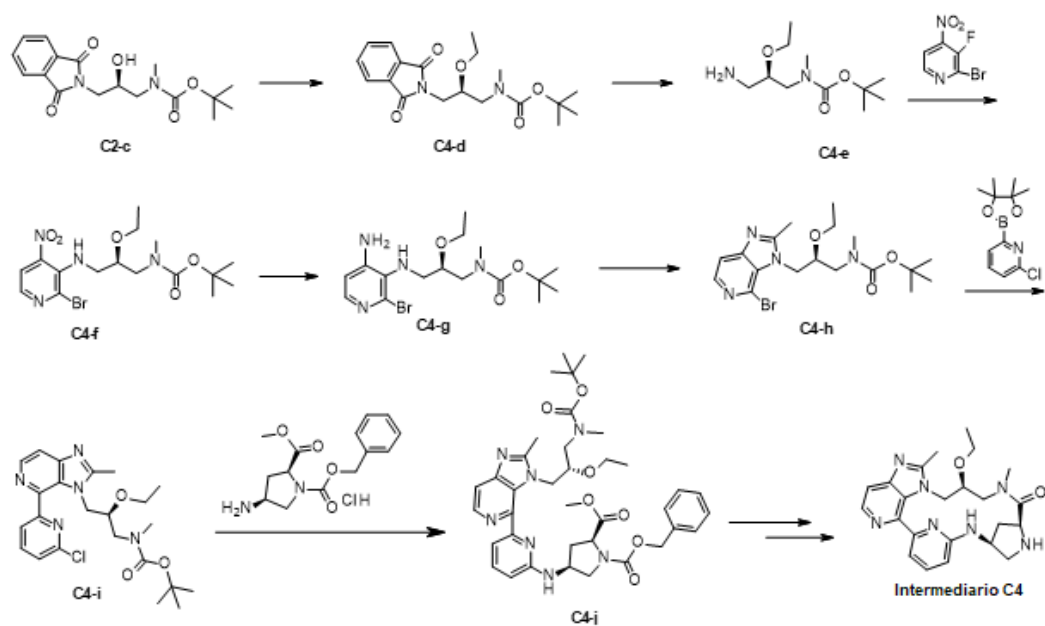
Intermediario C4

(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

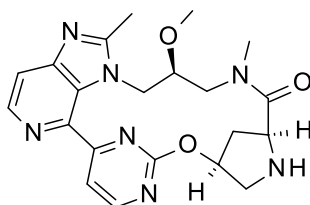


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C2** usando Etl en lugar de Mel. LCMS (M+H)⁺: 436.

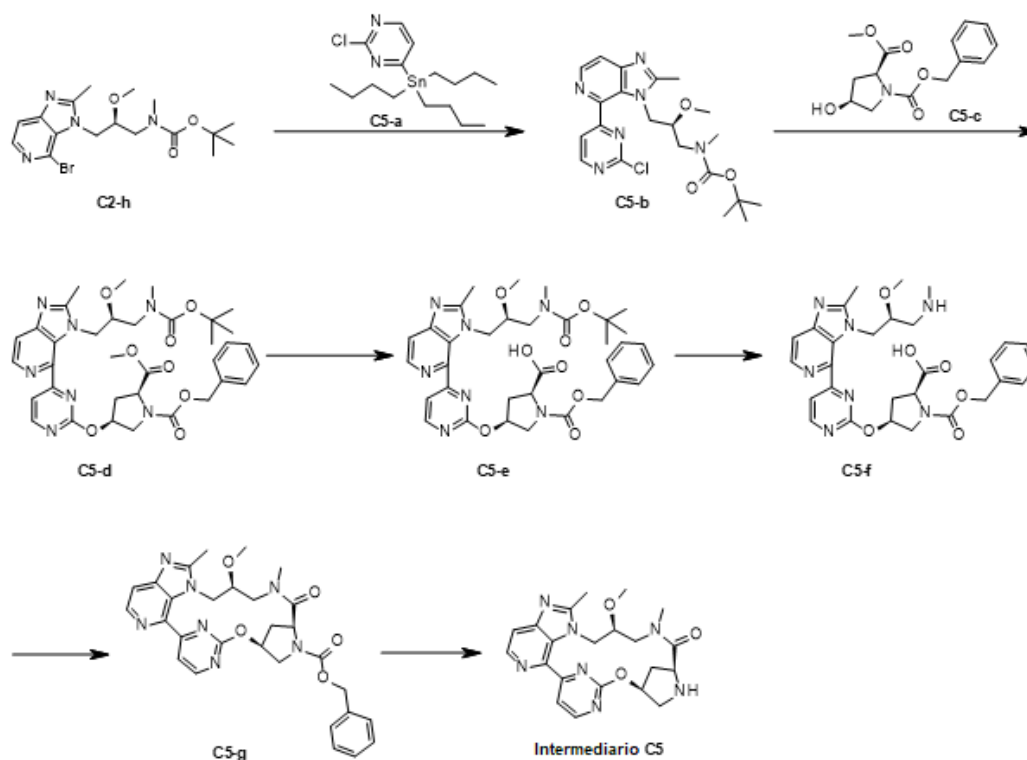
5

Intermediario C5

(8*S*,11*S*,15*R*)-15-metoxi-13,18-dimetil -7- oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil *N*-[(2*R*)-3-[4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilimidazo[4,5-*c*]piridin-3-il]-2-metoxi-propil]-*N*-metil-carbamato (compuesto C5-b)

A una solución de compuesto **C2-h** (2 g, 4,8 mmol) en DMF (25 ml) se agregaron compuesto **C5-a** (2,1 g, 5,3 mmol), fluoruro de cesio (1,5 g, 9,7 mmol), yodocobre (92 mg, 0,48 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (559 mg, 0,5 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 h y luego se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **C5-b** (1,2 g) como un aceite marrón. LCMS (M+H)⁺: 447.

Etapas 2: preparación de *O*1-bencil *O*2-metil (2*S*,4*S*)-4-[4-[3-[(2*R*)-3-[*ter*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-metoxi-propil]-2-metilimidazo[4,5-*c*]piridin-4-il]pirimidin-2-il]oxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (compuesto C5-d)

A una solución de compuesto **C5-b** (1,8 g, 6,4 mmol) en THF (12 ml) se agregó *ter*-butóxido de potasio en THF (4,2 ml, 4,2 mmol) a 25 °C en N₂, luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min, seguido de la adición de una solución de compuesto **C5-c** (950 mg, 2,1 mmol) en THF (4 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 h y luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **C5-d** (685 mg) como un aceite marrón claro. LCMS (M+H)⁺: 690.

Etapa 3: preparación de ácido (2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-[4-[3-[(2R)-3-[(tert-butoxycarbonil(metil)amino]-2-metoxi-propil]-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]pirimidin-2-il]oxi-pirrolidin-2-carboxílico (compuesto C5-e)

A una solución de compuesto **C5-d** (685 mg, 0,99 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se agregaron una solución de hidróxido de litio, monohidrato (167 mg, 3,98 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se concentró, el pH del residuo se ajustó a 5 con 1M de HCl a 0 °C. La solución resultante se extrajo con DCM dos veces, la capa orgánica se combinó y se concentró para obtener el compuesto **C5-e** (650 mg) como una espuma amarillo claro. LCMS (M+H)⁺: 676.

Etapa 4: preparación de ácido (2S,4S)-1-benciloxycarbonil-4-[4-[3-[(2S)-2-metoxi-3-(metilamino)propil]-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]pirimidin-2-il]oxi-pirrolidin-2-carboxílico; clorhidrato (compuesto C5-f)

A una mezcla de compuesto **C5-e** (500 mg, 0,74 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se concentró para obtener el compuesto **C5-f** (435 mg) como un polvo amarillo. LCMS (M+H)⁺: 576.

Etapa 5: preparación de bencil (8S,11S,15R)-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-10-carboxilato (compuesto C5-g)

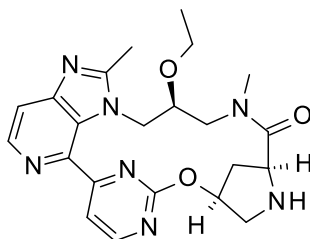
A una solución de HATU (288 mg, 1,2 mmol) y DIEA (0,75 ml, 4,3 mmol) en ACN (300 ml) se agregó una solución de compuesto **C5-f** (375 mg, 0,61 mmol) en ACN (750 ml) por goteo en 7 h a 25 °C y luego se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **C5-g** (170 mg) como un sólido marrón claro. LCMS (M+H)⁺: 558.

Etapa 6: (8S,11S,15R)-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (intermediario C5)

Una mezcla de compuesto **C5-g** (170 mg, 0,3 mmol) en TFA (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró para obtener el intermediario **C5** (160 mg) como un aceite marrón. LCMS (M+H)⁺: 424.

Intermediario C6

(8S,11S,15R)-15-etoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

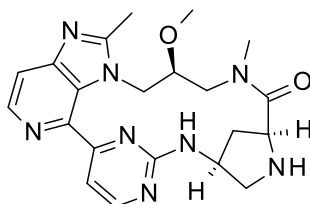


5

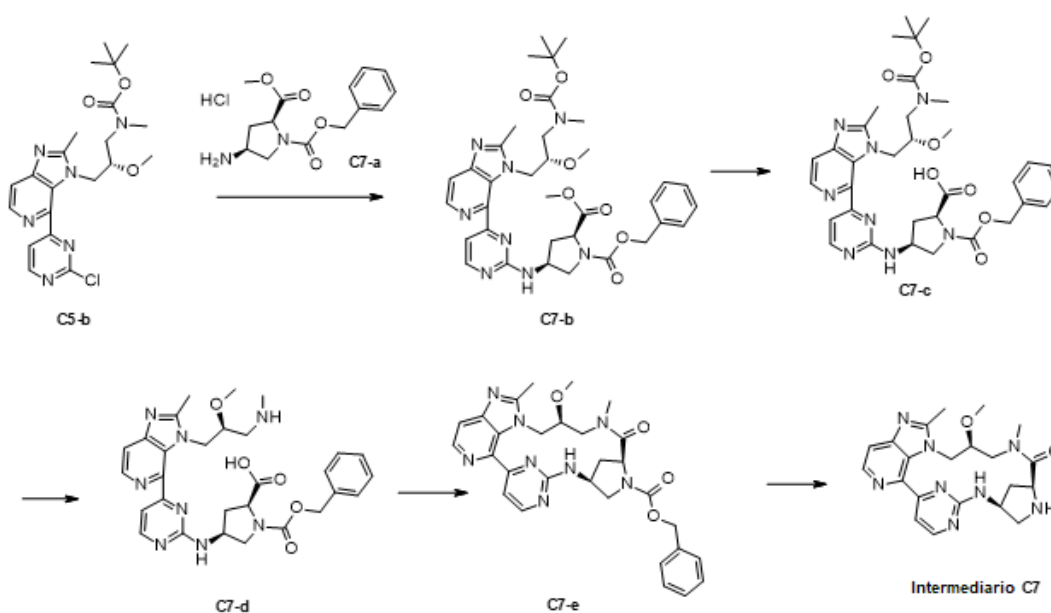
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C5** usando el compuesto **C4-h** en lugar del compuesto **C2-h**. LCMS (M+H)⁺: 438.

Intermediario C7

10 (8S,11S,15R)-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



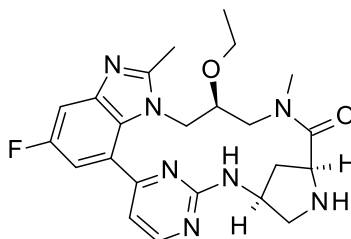
15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario

C5 usando el compuesto **C7-a** en lugar del compuesto **C5-c**. LCMS (M+H)⁺: 423.

Intermediario C8

5 (8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

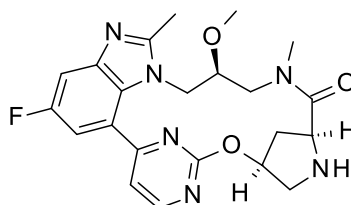


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C1** usando el intermediario **B2** en lugar del intermediario **B1**. LCMS (M+H)⁺: 440.

10

Intermediario C9

(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

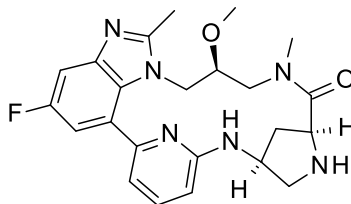


15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C1** usando el intermediario **A2** en lugar del intermediario **A1**. LCMS (M+H)⁺: 441.

Intermediario C10

20 (8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

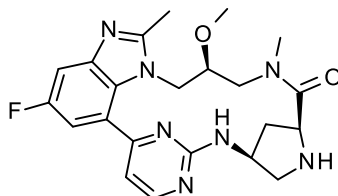


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C1** usando el intermediario **A2** en lugar del intermediario **A1** y el intermediario **B4** en

lugar del intermediario **B1**. LCMS (M+H)⁺: 439.

Intermediario C11

5 (8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

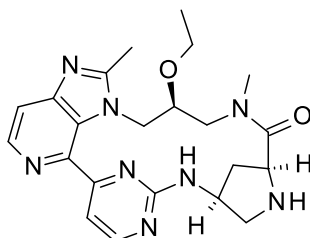


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C8** usando el intermediario **A2** en lugar del intermediario **A1**. LCMS (M+H)⁺: 440.

10

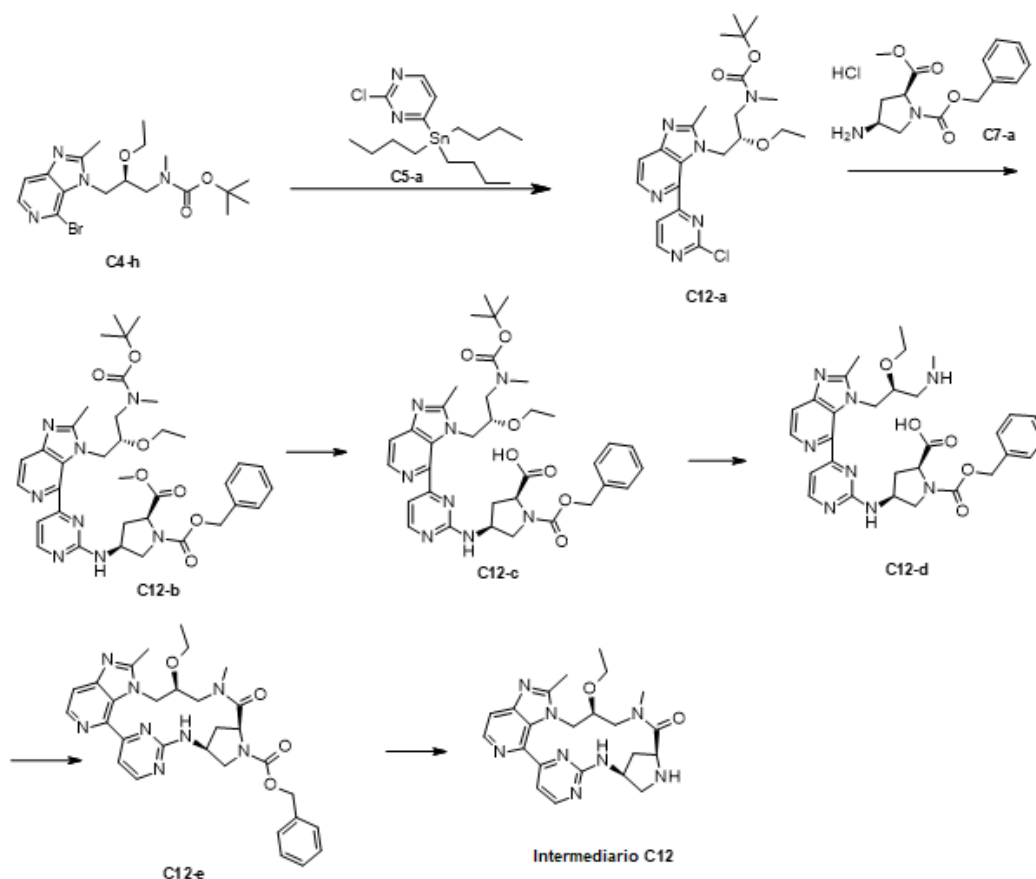
Intermediario C12

(8*S*,11*S*,15*R*)-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:

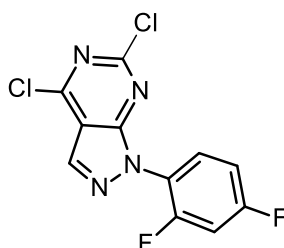


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **C5** usando el compuesto **C4-h** en lugar del compuesto **C2-h** y el compuesto **C7-a** en lugar del compuesto **C5-c**. LCMS (M+H)⁺: 437.

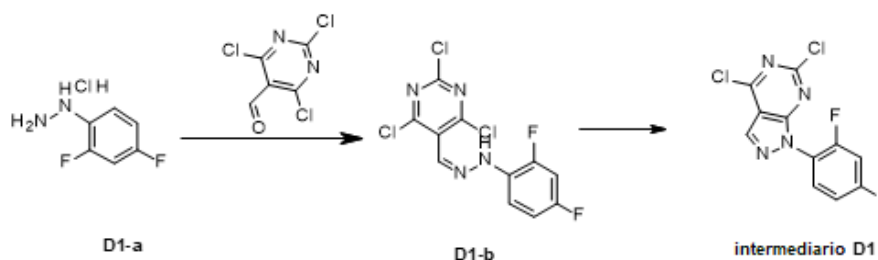
5

Intermediario D1

4,6-dicloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de 2,4-difluoro-N-[(Z)-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)metylenamino]anilina (compuesto D1-b)

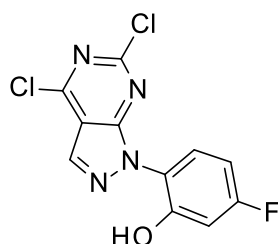
Una mezcla de compuesto **D1-a** (22,9 g, 126,9 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidin-5-carbaldehído (22,4 g, 105,8 mmol) en DMF (400 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se formó un sólido amarillo, que se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto **D1-b** (41 g) como un sólido amarillo. LCMS ($M+H^+$): 337

Etapas 2: preparación de 4,6-dicloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina (intermediario D1)

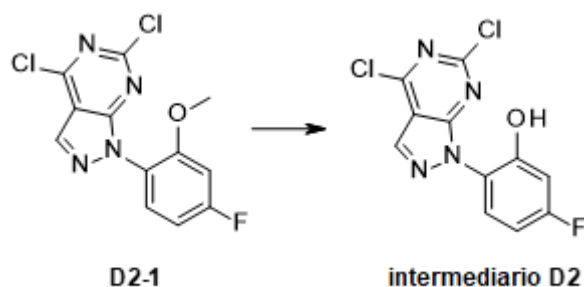
A una mezcla de compuesto **D1-b** (42,0 g, 124,4 mmol) y 4Å MS (40,0 g) en NMP (400 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. Luego la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el intermediario **D1** (15,5 g) como un sólido amarillo. LCMS ($M+H^+$): 301.

Intermediario D2

2-(4,6-dicloropirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-fluoro-fenol



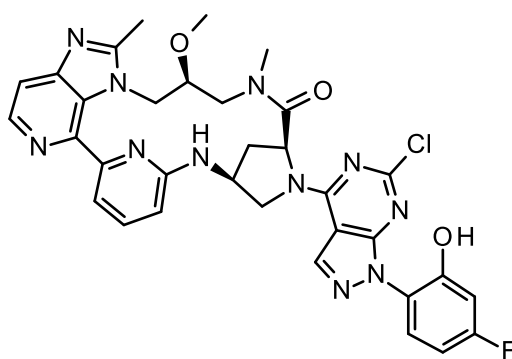
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



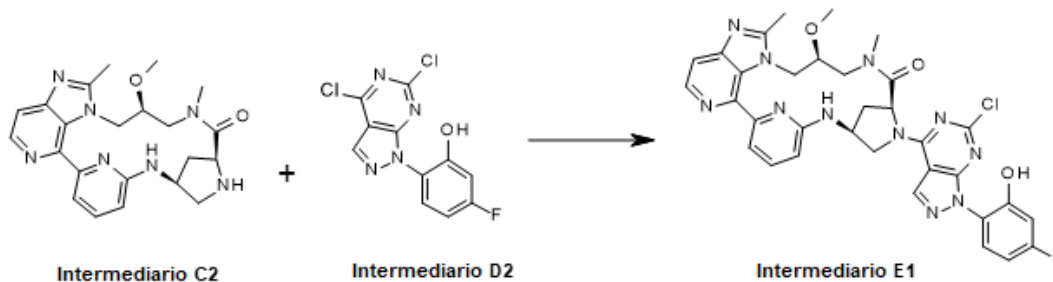
A una solución de compuesto **D2-1** (2,0 g, 6,39 mmol, la síntesis se refiere a la preparación del intermediario **D1** usando (4-fluoro-2-metoxi-fenil)hidrazina en lugar del compuesto **D1-a**) en DCM (40 ml) se agregó BCl_3/THF (32 ml, 32 mmol) a -78°C y luego se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se vertió en agua y hielo (100 ml) y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el intermediario **D2** (1,51 g), LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 299.

Intermediario E1

- 10 **(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona**



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Una mezcla de intermediario **C2** (100 mg, 0,22 mmol), intermediario **D2** (68 mg, 0,23

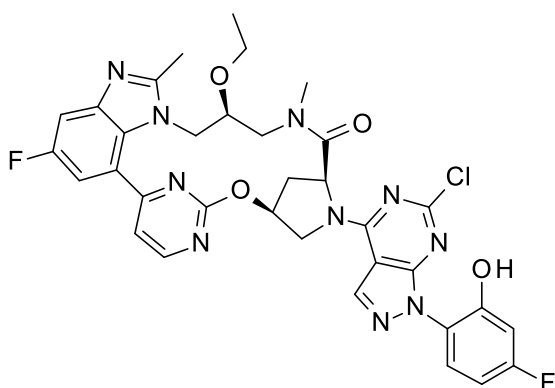
mmol) y DIEA (141 mg, 1,1 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el intermediario **E1** (75 mg) como un sólido blanco, LCMS (M+H⁺): 684.

5

Intermediario E2

(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona

10

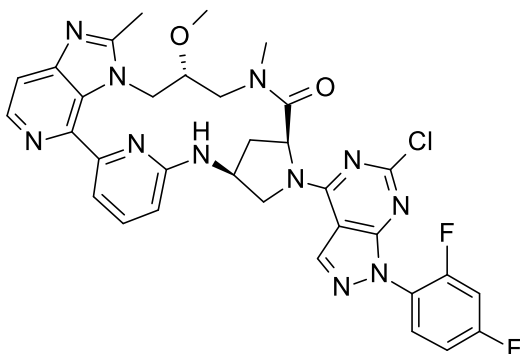


El intermediario **E2** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E1** usando el intermediario **C1** en lugar del intermediario **C2**. LCMS (M+H⁺): 684.

15

Intermediario E3

(8S,11S,15S)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona

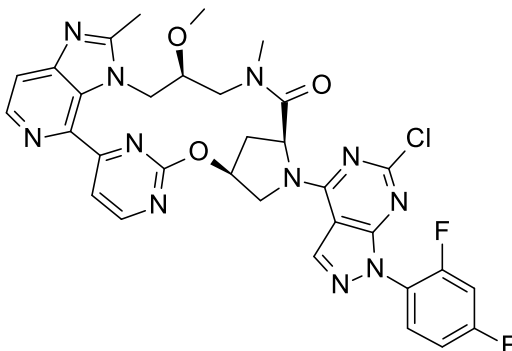


20

El intermediario **E3** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E1** usando el intermediario **C3** en lugar del intermediario **C2**, y el intermediario **D1** en lugar del intermediario **D2**. LCMS (M+H⁺): 686.

Intermediario E4

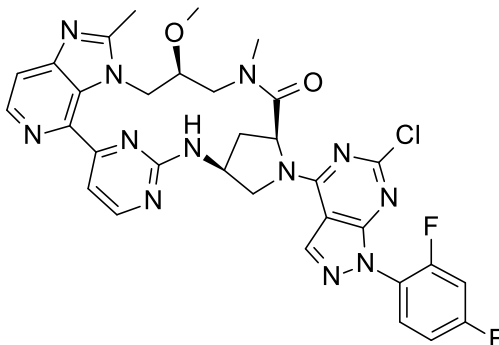
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



El intermediario **E4** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E3** usando el intermediario **C5** en lugar del intermediario **C3**. LCMS ($M+H^+$): 688.

Intermediario E5

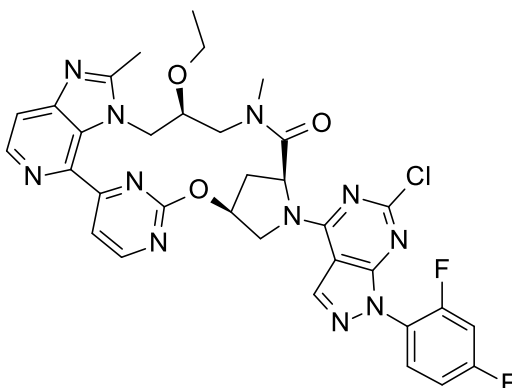
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



El intermediario **E5** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E3** usando el intermediario **C7** en lugar del intermediario **C3**. LCMS ($M+H^+$): 687.

Intermediario E6

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona

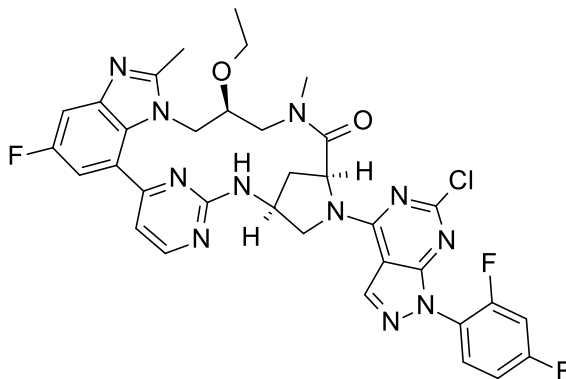


El intermediario **E6** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E3** usando el intermediario **C6** en lugar del intermediario **C3**. LCMS (M+H⁺): 702.

5

Intermediario E7

(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



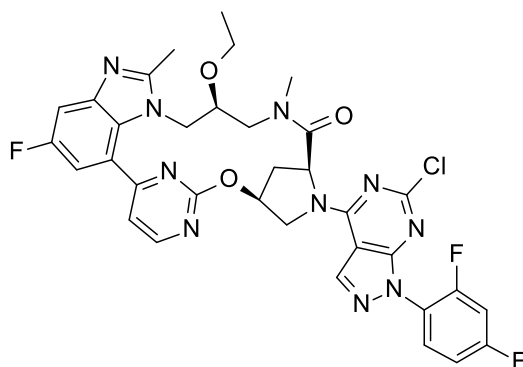
10

El **intermediario E7** se preparó de manera análoga a la preparación del **intermediario E1** usando el intermediario **C8** en lugar del intermediario **C2** y el intermediario **D1** en lugar del intermediario **D2**. LCMS (M+H⁺): 718.

15

Intermediario E8

(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



El intermediario **E8** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E1** usando el intermediario **C1** en lugar del intermediario **C2** y el intermediario **D1** en lugar del intermediario **D2**. LCMS ($M+H^+$): 719.

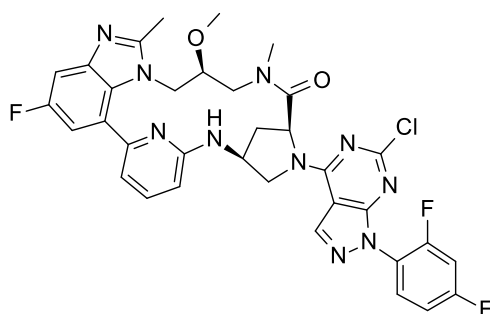
5

Intermediario E9

(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-

hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-
ona

10

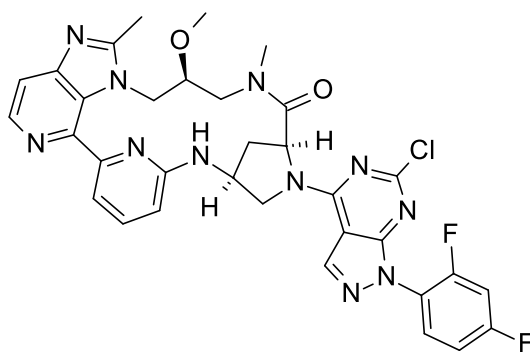


El intermediario **E9** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E1** usando el intermediario **C10** en lugar del intermediario **C2** y el intermediario **D1** en lugar del intermediario **D2**. LCMS ($M+H^+$): 703.

15

Intermediario E10

(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

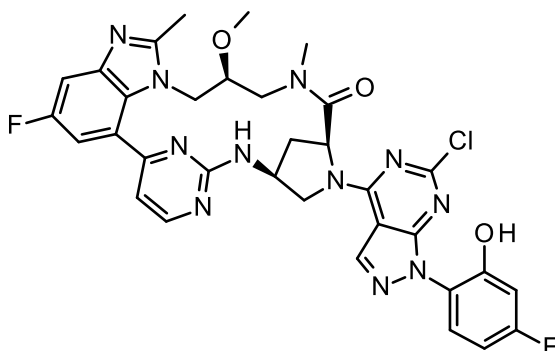


El intermediario **E10** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E1** usando el intermediario **D1** en lugar del intermediario **D2**. LCMS ($M+H^+$): 686.

5

Intermediario E11

(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

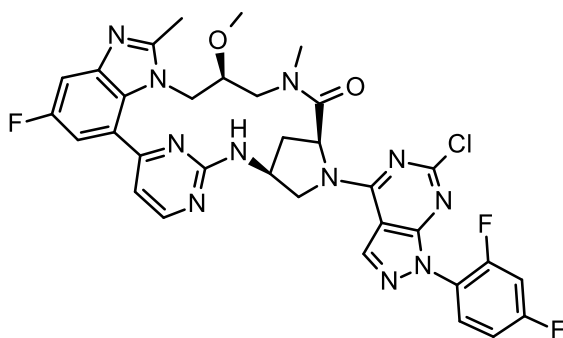


10

El intermediario **E11** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E2** usando el intermediario **C11** en lugar del intermediario **C1**. LCMS ($M+H^+$): 702.

Intermediario E12

15 **(8S,11S,15R)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**

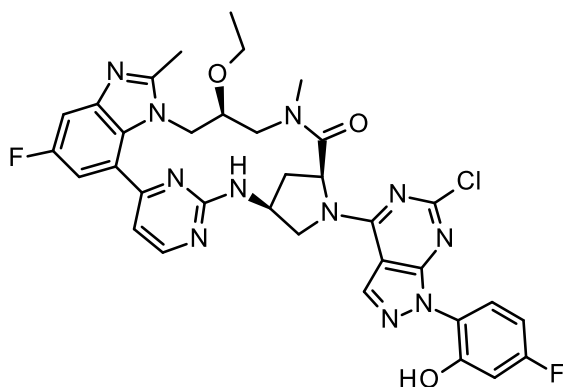


El intermediario **E12** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E3** usando el intermediario **C11** en lugar del intermediario **C3**. LCMS ($M+H^+$): 703.

5

Intermediario E13

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-cloro-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



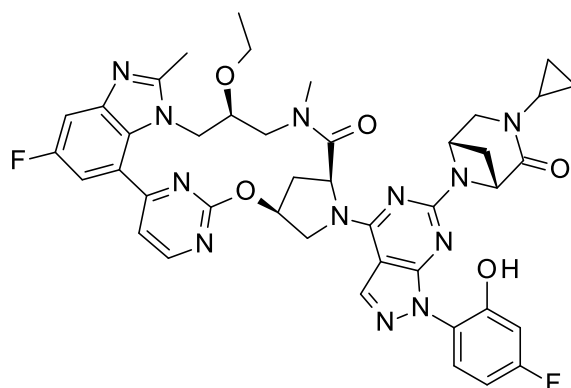
10

El intermediario **E13** se preparó de manera análoga a la preparación del intermediario **E2** usando el intermediario **C1** en lugar del intermediario **C8**. LCMS ($M+H^+$): 715.

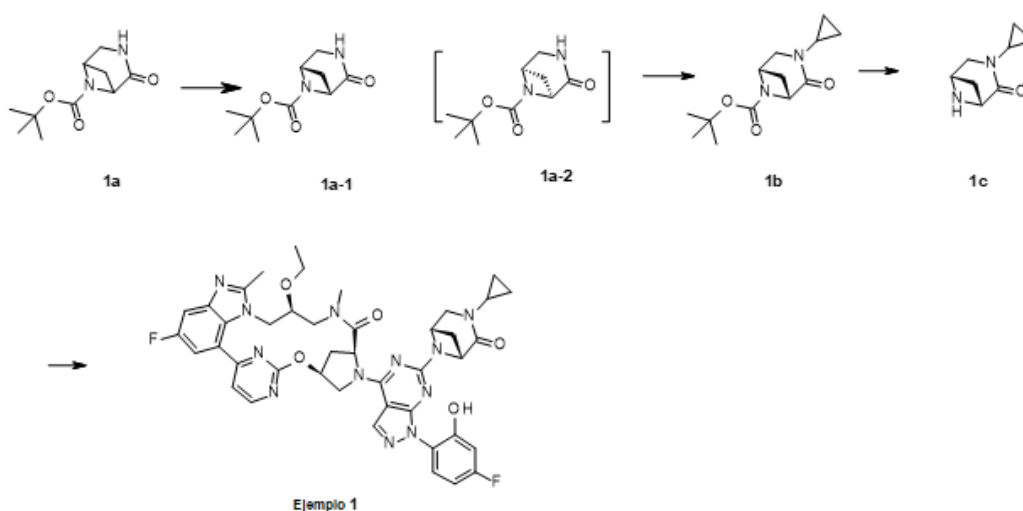
Ejemplo 1

15

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: preparación de *ter*-butil (1*R*,5*S*)-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto **1a-1**)

El compuesto **1a** (2,5 g, 11,8 mmol) se purificó mediante SFC, se concentró para obtener el compuesto **1a-1** (1,25 g) (eluido más rápido, % de ee=100 %) como un sólido blanco, y el compuesto **1a-2** (1,25 g) (eluido más lento, % de ee= 99,13 %) como un sólido blanco.

Condición de SFC: Instrumento de CASWH-Prep-SFC-H, método de columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm, 10 μm), condición CO₂-EtOH (0,1 % de NH₃H₂O) inicio B 40, final B 40 tiempo de gradiente (min) 3,9, 100 % de B tiempo de retención (min): 0, velocidad de flujo (ml/min): 150.

La estructura del compuesto **1a-1** se confirmó mediante difracción de rayos X monocristalina en la figura 1.

Etapa 2: preparación de *ter*-butil (1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto **1b**)

A una solución de compuesto **1a-2** (500 mg, 2,4 mmol) en DCE (8 ml) se agregaron ácido ciclopropilborónico (1 g, 11,8 mmol), carbonato de sodio (499 mg, 4,7 mmol), Cu(OAc)₂

(642 mg, 3,5 mmol) y [2,2]bipiridinilo (552 mg, 3,5 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de O₂. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **1b** (200 mg) como un aceite incoloro. LCMS (M-56+H⁺): 197.

Etapas 3: preparación de (1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-2-ona (compuesto 1c)

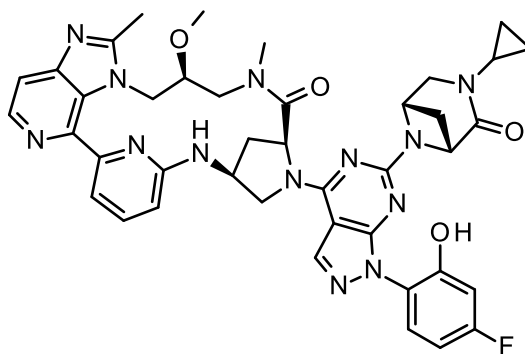
A una solución de compuesto **1b** (180 mg, 0,7 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h y luego se concentró para obtener el compuesto **1c** (180 mg) como un aceite amarillo. LCMS (M+H⁺): 153.

Etapas 4: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (ejemplo 1)

A una solución de intermediario **E2** (50 mg, 0,06 mmol), compuesto **1c** (48 mg, 0,18 mmol), fluoruro de cesio (45 mg, 0,3 mmol) en DMA (1 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,36 mmol), luego, la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **1** (26,9 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H⁺): 833. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,87 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,6, 10,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 3,8, 15,3 Hz, 1H), 5,88 - 5,67 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 4,17 (dd, *J* = 3,7, 5,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,17 - 2,97 (m, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 5H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,06 - 0,87 (m, 1H), 0,81 - 0,72 (m, 1H), 0,70 - 0,61 (m, 3H), 0,61 - 0,52 (m, 1H), 0,29 - 0,19 (m, 1H).

Ejemplo 2

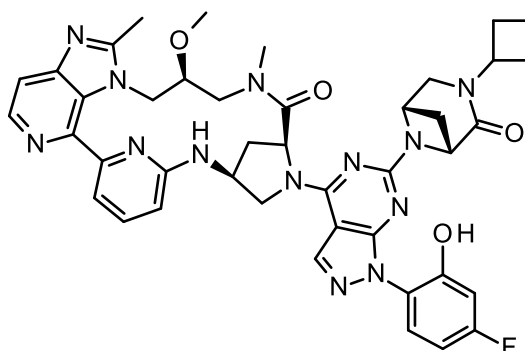
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



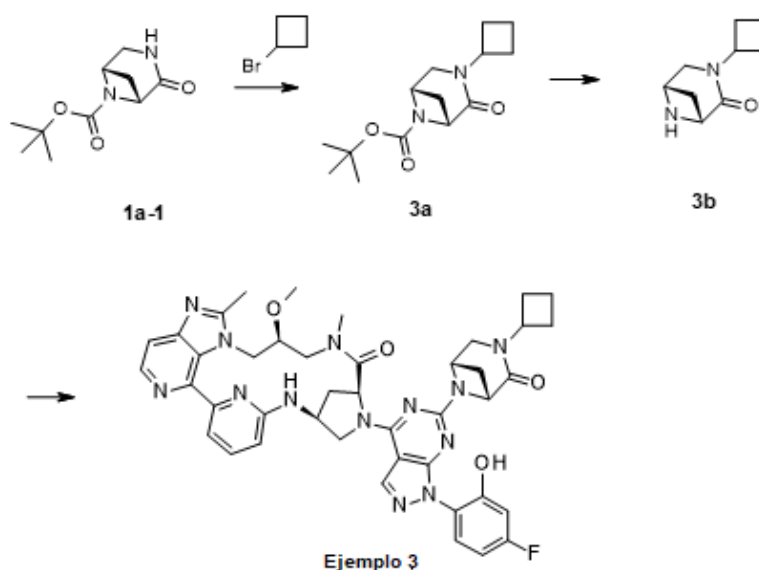
El ejemplo 2 se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo 1 usando el intermediario **E1** en lugar del intermediario **E2**. El ejemplo 2 (26 mg) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 800 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,41 - 8,32 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,52 - 7,34 (m, 1H), 6,87 - 6,64 (m, 3H), 6,09 - 5,84 (m, 1H), 5,38 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 4H), 4,51 - 4,34 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 3H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 3H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,06 - 0,88 (m, 1H), 0,80 - 0,67 (m, 1H), 0,63 - 0,50 (m, 1H), 0,32 - 0,11 (m, 1H).

Ejemplo 3

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil (1*R*,5*S*)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 3a)

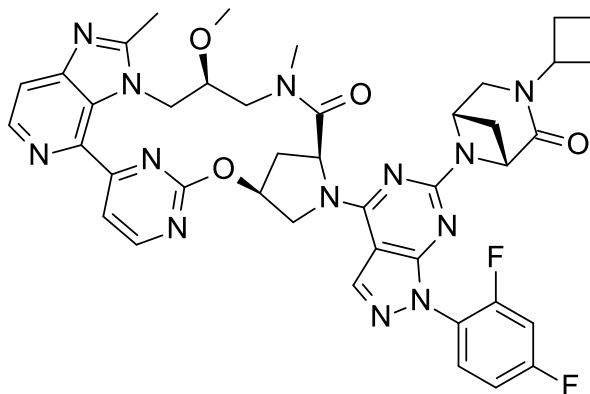
Una mezcla de compuesto **1a-1** (500 mg, 23,5 mmol), bromociclobutano (1,55g, 11,6 mmol), y Cs₂CO₃ (2,3 g, 70 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas, luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **3a** (150 mg) como un aceite incoloro. LCMS (M-56+H⁺): 211.

Etapas 2~3: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona (ejemplo 3)

El ejemplo **3** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **1** usando el compuesto **3a** en lugar del compuesto **1b** y el intermediario **E1** en lugar del intermediario **E2**. El ejemplo **3** (27 mg) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS (M+H⁺): 814. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,43 - 8,32 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,68 (m, 3H), 6,07 - 5,83 (m, 1H), 5,47 - 5,27 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,60 (br s, 3H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 4H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 4H), 2,67 (br s, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,75 (br d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 4

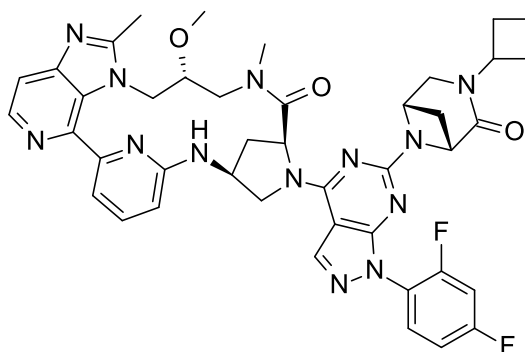
(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



El ejemplo 4 se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo 1 usando el compuesto 3a en lugar del compuesto 1b y el intermediario E4 en lugar del intermediario E2. El ejemplo 4 (20 mg) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 818. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 8,83 - 8,80 (m, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,26 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 - 5,97 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,70 - 4,53 (m, 4H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 3,8, 5,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 3H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 5H), 2,19 - 2,03 (m, 3H), 1,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,49 (m, 3H).

Ejemplo 5

(8S,11S,15S)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclobutil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona

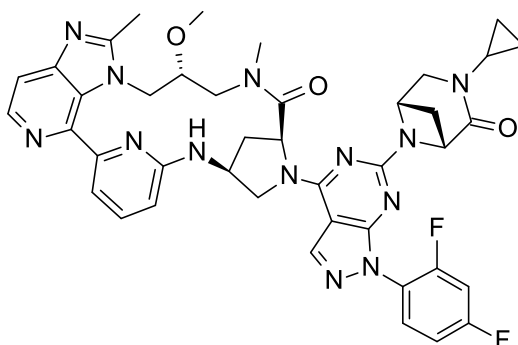


El ejemplo **5** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **1** usando el compuesto **3a** en lugar del compuesto **1b** y el intermediario **E3** en lugar del intermediario **E2**. El ejemplo **5** (20 mg) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 816. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,36 - 8,28 (m, 2H), 7,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 6,74 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,30 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,47 (dd, *J* = 6,1, 10,7 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 6,1, 14,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 3H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,79 - 3,56 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,91 - 2,76 (m, 5H), 2,74 - 2,54 (m, 5H), 2,50 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,15 - 1,87 (m, 4H), 1,76 - 1,55 (m, 4H).

10

Ejemplo 6

(8S,11S,15S)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



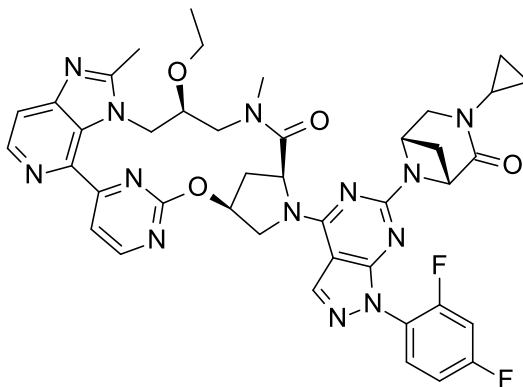
15

El ejemplo **6** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **1** usando el intermediario **E3** en lugar del intermediario **E2**. El ejemplo **6** (30 mg) se obtuvo como un sólido marrón. LCMS (M+H⁺): 802. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (br t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,48 - 5,35 (m, 1H), 4,74 (br d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,55 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,45 (br dd, *J* = 6,3, 11,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 1H), 3,34 (br s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 4H), 2,94 - 2,88 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 2,47 (dtd, *J* = 3,8, 7,1, 10,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 0,94 - 0,79 (m, 1H), 0,76 - 0,52 (m, 2H), 0,27 - 0,03 (m, 1H).

25

Ejemplo 7

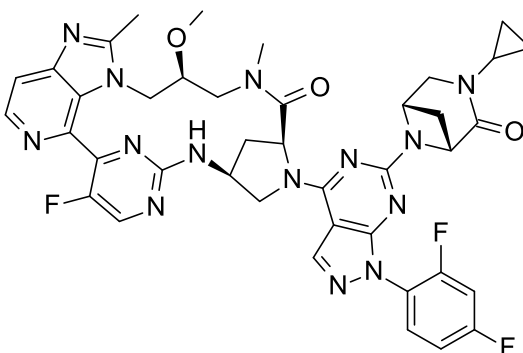
(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



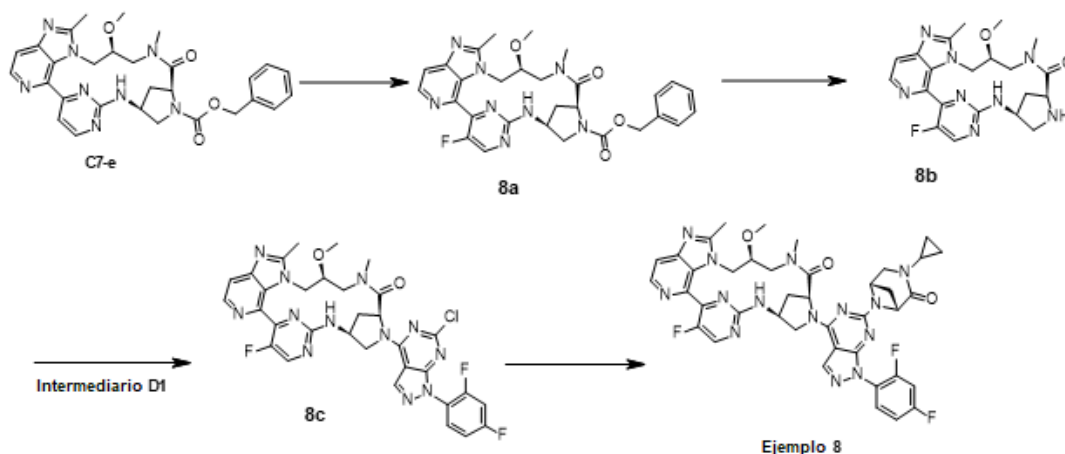
El ejemplo 7 se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo 1 usando el intermediario E6 en lugar del intermediario E2. El ejemplo 7 (15 mg) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS (M+H⁺): 818. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,90 - 8,85 (m, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 6,32 - 6,11 (m, 1H), 5,94 - 5,78 (m, 1H), 5,46 (br d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,15 (dd, *J* = 3,7, 5,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 2,6, 11,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 5H), 2,71 - 2,61 (m, 3H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 1H), 1,04 - 0,83 (m, 1H), 0,83 - 0,66 (m, 1H), 0,65 - 0,54 (m, 4H), 0,27 - 0,12 (m, 1H).

Ejemplo 8

(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de bencil (8*S*,11*S*,15*R*)-3-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-

5 **1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-10-carboxilato (compuesto 8a)**

A una solución de compuesto **C7-e** (200 mg, 0,4 mmol) en MeCN (2 ml) se agregó una solución de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanbis(tetrafluoroborato) (153 mg, 0,4 mmol) en ACN (2 ml) y luego se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto **8a** (120 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H⁺): 575.

Etapas 2: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-3-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-

15 **1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona (compuesto 8b)**

Una solución de compuesto **8a** (120 mg, 0,2 mmol) en TFA (1,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto **8b** (120 mg) como un aceite marrón. LCMS (M+H⁺): 441.

20 **Etapas 3:** preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona (compuesto 8c)

A una solución de compuesto **8b** (120 mg, 0,2 mmol), intermediario **D1** (65 mg, 0,2 mmol) en MeCN (2 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h, luego, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **8c** (70 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺):

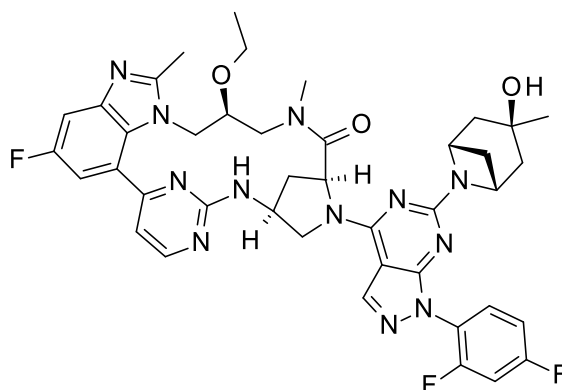
705.

Etapla 4: preparación de (8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2(26),3,5,18,20,22-heptaen-12-ona (ejemplo 8)

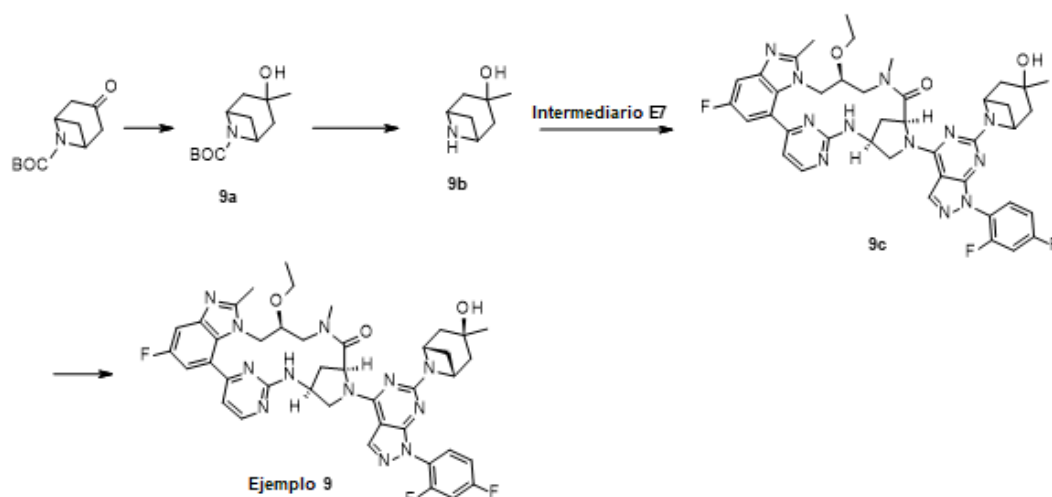
A una solución de compuesto **8c** (70 mg, 0,1 mmol), compuesto **1a-2** (68 mg, 0,3 mmol), CsF (65 mg, 0,4 mmol) en DMA (1 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol). Después de agitar la mezcla a 120 °C durante 16 h, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **8** (31 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 821. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 5,71 - 5,47 (m, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,71 (br t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 3H), 3,05 - 3,01 (m, 3H), 3,01 - 2,96 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,81 (m, 3H), 2,81 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,02 - 0,80 (m, 1H), 0,80 - 0,51 (m, 2H), 0,30 - 0,02 (m, 1H).

Ejemplo 9

(8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-exo-hidroxi-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil 3-hidroxi-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 9a)

A un tubo se agregó *ter*-butil 3-oxo-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato

- 5 (100 mg, 473 μ mol) y tetrahidrofurano (0,5 ml). La solución se enfrió en baño de hielo y luego se agregó 1 M de bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla final se calentó hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto **9a** como
- 10 un aceite incoloro (~ 100 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 228.

Etapas 2: preparación de 3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ol (compuesto 9b)

- Al matraz que contenía el compuesto **9a** (50 mg, 219,97 μ mol) se agregaron
- 15 diclorometano (2 ml) y TFA (1 ml, 12,98 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró para obtener el compuesto **9b** (~ 50 mg) como un aceite crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 128.

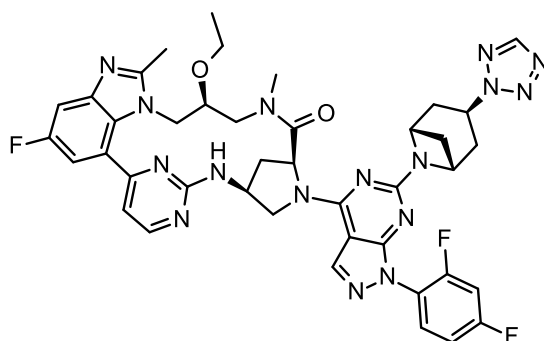
Etapas 3 y 4: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-hidroxi-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (ejemplo 9)

- A un tubo se agregaron **intermediario E7** (50 mg, 69,53 μ mol), compuesto **9b** (50 mg, 207,29 μ mol), DIEA (74 mg, 100 μ l, 572,58 μ mol), fluoruro de cesio (30 mg, 197,5 μ mol) y sulfóxido de dimetilo (2 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h para obtener el
- 25 compuesto **9c**, que luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **9** (20 mg, mayor) como un polvo marrón claro. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 809, ¹H RMN (400 MHz,

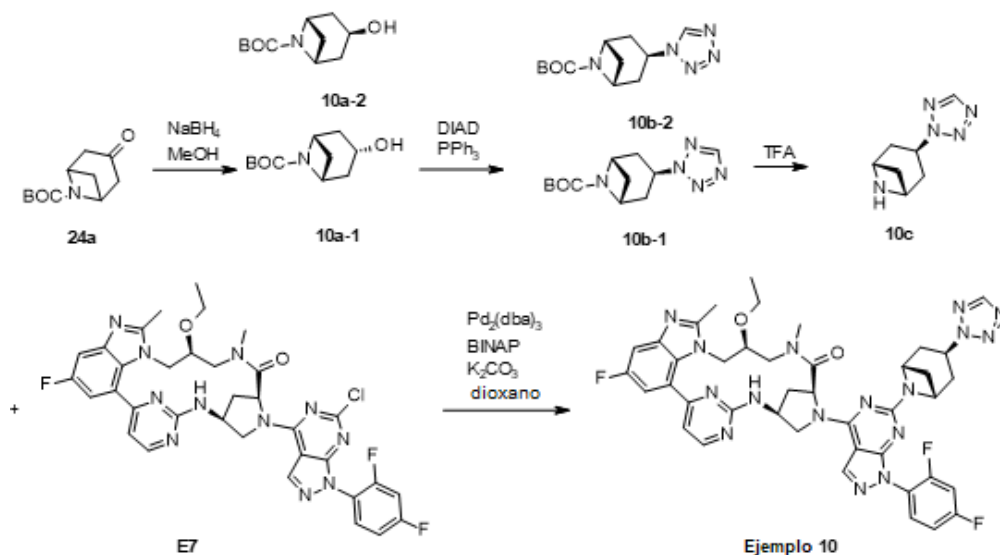
METANOL- d_4) δ = 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (ddd, J = 2,7, 8,9, 10,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 5,71 (br dd, J = 2,1, 15,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 6,0, 11,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 4H), 4,00 (dd, J = 9,4, 14,1 Hz, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,59 (m, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,50 (ddd, J = 4,2, 9,1, 13,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,64 - 0,55 (m, 3H).

Ejemplo 10

10 (8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-exo-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil 3-exo-hidroxi-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 10a-1) y *ter*-butil 3-exo-hidroxi-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 10a-2)

A un matraz se agregaron *ter*-butil 3-oxo-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato(**24a**, 1 g, 4,73 mmol) y metanol (10 ml), la solución se agitó a temperatura ambiente y luego se agregó NaBH₄ (360 mg, 9,52 mmol) por porciones. Después de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y luego se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **10a-1** (isómero mayor 220 mg) como un polvo blanco y el compuesto **10a-2** (isómero menor, 27 mg) como un sólido pegajoso blanco. LCMS (M+H)⁺: 158. Las estructuras del compuesto **10a-1** y el compuesto **10a-2** se confirmaron mediante 2D RMN.

Etapa 2: preparación de *ter*-butil 3-*exo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 10b-1) y *ter*-butil 3-*exo*-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 10b-2)

A un matraz se agregaron compuesto **10a-1** (500 mg, 2,34 mmol), 2*H*-tetrazol (350 mg, 5. mmol), trifenilfosfina (1,3 g, 4,96 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución se calentó hasta 50 °C y luego se agregó DIAD (1,04 g, 1 ml, 5,14 mmol) en porciones en N₂. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice: para obtener el compuesto **10b-1** (435 mg) como un aceite incoloro y el compuesto **10b-2** (220 mg) como un semisólido (que contiene alrededor de 30 % de O=PPh₃). LCMS (M+H)⁺: 266.

Etapa 3: preparación de 3-*exo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (compuesto 10c)

A un matraz se agregaron compuesto **10b-1** (100 mg, 0,377 mmol), diclorometano (1 ml) y TFA (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró para obtener el compuesto **10c** (105 mg) como un aceite, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (M+H)⁺: 166.

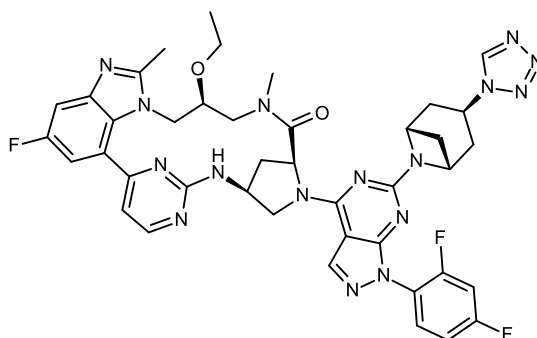
Etapa 4: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo [15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona (ejemplo 10)

A un tubo se agregaron compuesto **10C** (70 mg, 423,73 μmol), intermediario **E7** (100 mg, 139,25 μmol), K₂CO₃ (400 mg, 2,89 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). La suspensión se hizo burbujear con N₂ durante 5 min y luego se agregaron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil(35 mg, 56,21 μmol) y Pd₂(dba)₃ (25 mg, 27,3 μmol). La reacción se calentó hasta 100 °C

durante 16 h y luego se diluyó con 30 ml de NH₄Cl acuoso saturado, luego se extrajo con EA, la capa orgánica se secó y se concentró. El aceite crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 10** (35 mg) como un polvo blanco. LCMS (M+H)⁺: 847, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,4, 10,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,60 (br dd, *J* = 3,0, 15,4 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 3H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 3H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,31 (br dd, *J* = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,22 (dd, *J* = 7,3, 13,2 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 3H).

Ejemplo 11

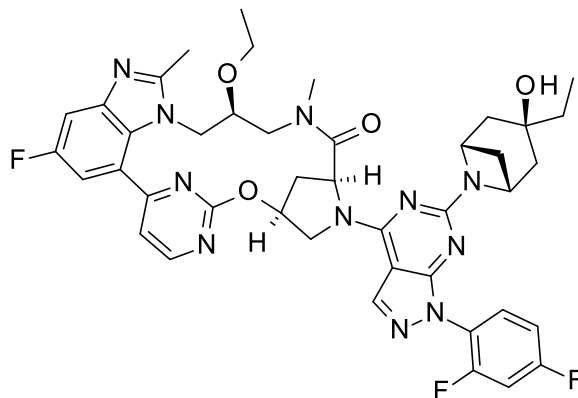
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona



El ejemplo **11** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **10** usando el compuesto **10b-2** en lugar del **10b-1** en la etapa 3. Ejemplo **11** (50 mg) polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 847, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 9,30 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,62 - 5,45 (m, 1H), 5,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 1H), 3,29 - 3,06 (m, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 4H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 1,59 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 0,60 - 0,46 (m, 3H).

Ejemplo 12

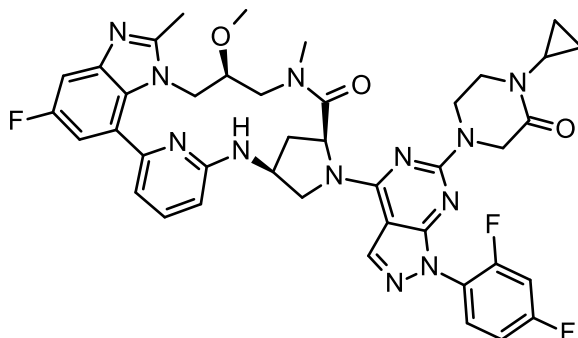
(8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-etil-3-exo-hidroxi-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El ejemplo 12 se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo 9 usando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio en la etapa 1 y usando el intermediario E8 en lugar del intermediario E7 en la etapa 3. Ejemplo 12 (21,4 mg) polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 824, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 5,91 (br dd, *J* = 3,4, 15,8 Hz, 1H), 5,84 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,17 (br dd, *J* = 11,0, 15,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 9,7, 13,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 3H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,54 (m, 2H), 1,39 - 1,21 (m, 2H), 0,96 - 0,68 (m, 3H), 0,63 - 0,55 (m, 3H).

Ejemplo 13

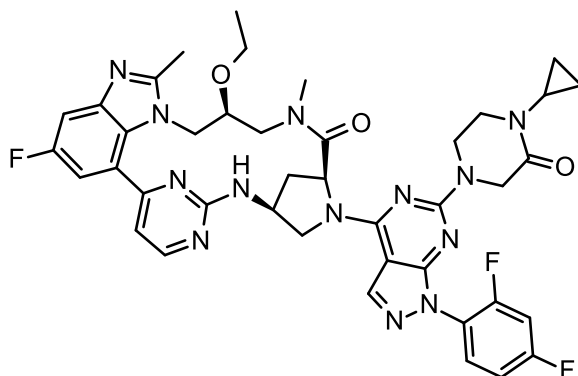
(8S,11S,15R)-10-[6-(4-ciclopropil-3-oxo-piperazin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona



El ejemplo **13** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **1** usando *ter*-butil 4-ciclopropil-3-oxo-piperazin-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil (1*R*,5*S*)-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto **1a-1**) en la etapa 2 y usando el intermediario **E9** en lugar del intermediario **E2** en la etapa 4. Ejemplo **13** (24,7 mg) polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 807, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,26 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,90 - 5,83 (m, 1H), 5,43 - 5,38 (m, 1H), 4,66 (br dd, *J* = 4,0, 6,3 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 3H), 2,96 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 3H), 2,79 - 2,73 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 0,84 - 0,79 (m, 2H), 0,73 - 0,67 (m, 2H).

Ejemplo 14

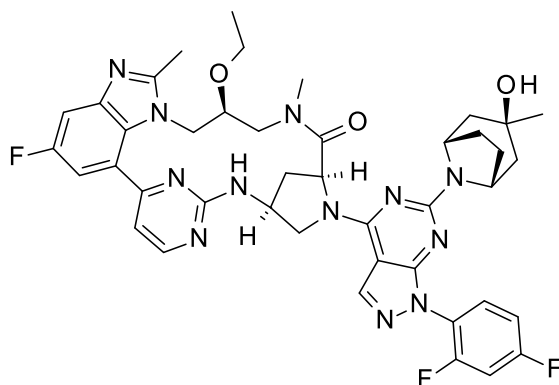
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-(4-ciclopropil-3-oxo-piperazin-1-il)-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona



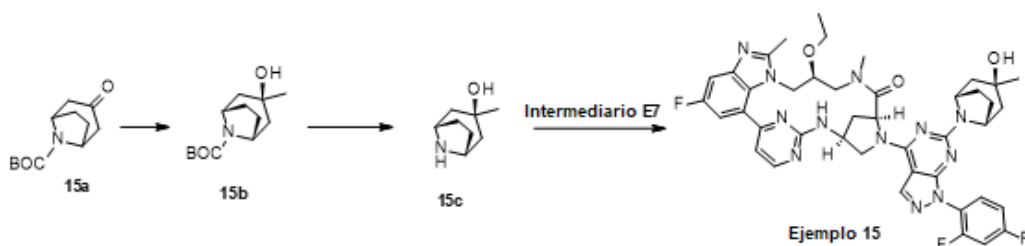
El ejemplo **14** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **1** usando *ter*-butil 4-ciclopropil-3-oxo-piperazin-1-carboxilato en lugar de *ter*-butil (1*R*,5*S*)-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto **1a-1**) en la etapa 2 y usando el intermediario **E7** en lugar del intermediario **E2** en la etapa 4. Ejemplo **14** (25,4 mg) polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 822, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,3, 10,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 4,1, 15,5 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,78 - 4,73 (m, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 3H), 3,12 - 3,04 (m, 3H), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 3H), 2,49 (ddd, *J* = 4,4, 8,9, 13,4 Hz, 1H), 0,85 - 0,78 (m, 2H), 0,74 - 0,66 (m, 2H), 0,64 - 0,55 (m, 3H).

Ejemplo 15

(8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



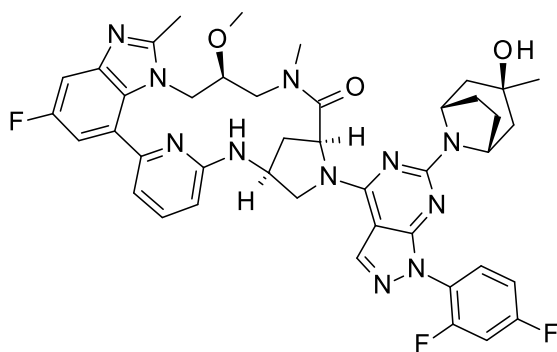
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



El ejemplo **15** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **9** usando el compuesto **15a** en lugar de *ter*-butil 3-oxo-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato en la etapa 1. Ejemplo **15** (9 mg), polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 823, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,73 - 8,52 (m, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,07 (m, 4H), 5,76 - 5,51 (m, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 4,63 - 4,34 (m, 2H), 4,32 - 4,10 (m, 2H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 3H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,76 - 2,42 (m, 6H), 2,34 - 2,16 (m, 2H), 2,09 - 1,80 (m, 4H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 3H), 0,69 - 0,51 (m, 3H).

Ejemplo 16

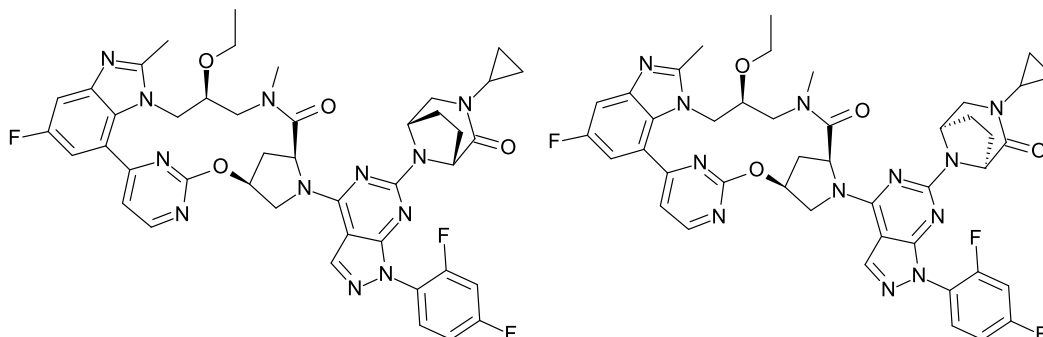
(8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



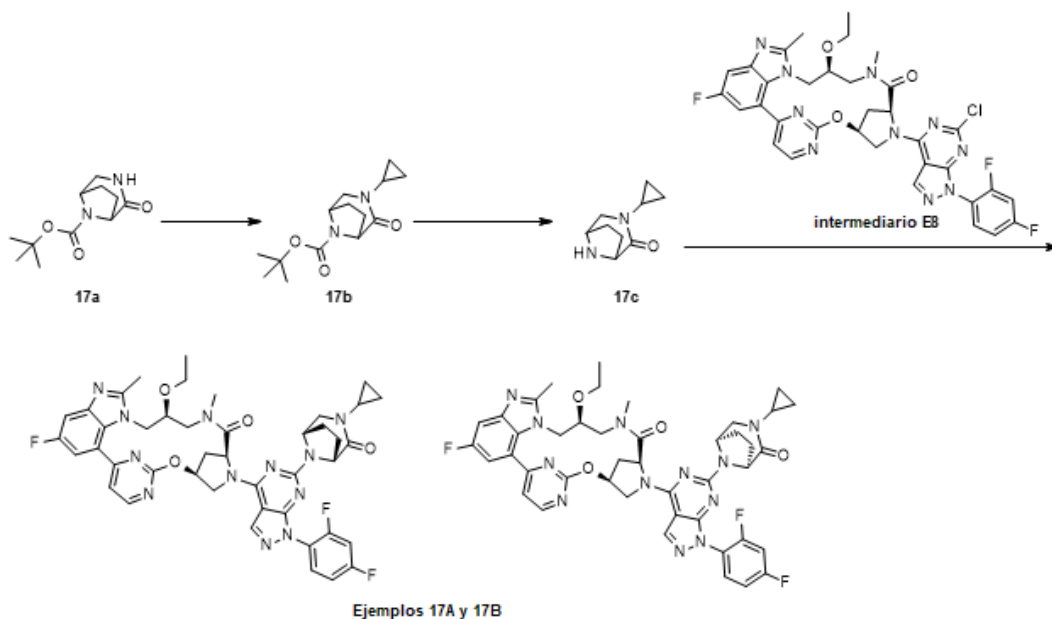
El ejemplo **16** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **9** usando el compuesto **15c** en lugar del compuesto **9b** y el **intermediario E9** en lugar del **intermediario E7** en la etapa 3. Ejemplo **16** (8 mg), polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 808, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,22 - 8,03 (m, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 1H), 7,26 - 6,94 (m, 5H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 5,86 - 5,53 (m, 1H), 5,35 - 5,12 (m, 1H), 4,63 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 4,16 - 3,97 (m, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 3H), 2,87 - 2,71 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,32 (m, 5H), 2,25 - 2,06 (m, 2H), 1,93 - 1,68 (m, 4H), 1,64 - 1,45 (m, 2H), 1,03 - 0,91 (m, 3H).

Ejemplos 17A y 17B

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona y (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapla 1: preparación de *ter*-butil 3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (compuesto 17b)

A una solución de **compuesto 17d** (2 g, 8,8 mmol) en *ter*-butanol (60 ml) se agregaron ácido ciclopropilborónico (2,3 g, 26,5 mmol), carbonato de sodio (5,6 g, 53,0 mmol), Cu(OAc)₂ (1,9 g, 10,6 mmol) y [2,2]bipiridinilo (2,8 g, 17,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 85 °C durante 14 h en atmósfera de O₂ (globo). Luego, se agregó otro lote de ácido ciclopropilborónico (2,3 g, 26,5 mmol), [2,2]bipiridinilo (2,8 g, 17,7 mmol), Cu(OAc)₂ (1,9 g, 10,6 mmol) y carbonato de sodio (5,6 g, 53,0 mmol) a la solución de mezcla amarilla y la mezcla se agitó a 85 °C durante 14 h en atmósfera de O₂ (globo). La mezcla de reacción se vertió en 0,5 N de HCl/H₂O (300 ml) y luego se extrajo con EA, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto **compuesto 17b** (1,3 g) como un sólido amarillo. LCMS (M+H-C₄H₈): 211.

Etapla 2: preparación de 3-ciclopropil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-2-ona (compuesto 17c)

A una solución de **compuesto 17b** (300 mg, 1,1 mmol) en DCM (3 ml) se agregó TFA (3,0 ml) a 0 °C y luego se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se liofilizó para obtener el **compuesto 17c** (350 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapla 3: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-

etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-

hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona y (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5R)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona (ejemplos 17A y 17B)

A una solución de **intermediario E8** (200 mg, 0,28 mmol), **compuesto 17c** (273 mg, 0,97 mmol) y CsF (211 mg, 1,39 mmol) en DMSO (2 ml) se agregó DIEA (0,28 ml, 1,67 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h y luego la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna inversa para obtener un sólido amarillo, que luego se separó mediante SFC y se purificó mediante cromatografía en columna inversa otra vez respectivamente para obtener el **ejemplo 17A** (33 mg) como un sólido blanco (eluido más rápido) y el **ejemplo 17B** (23 mg) como un sólido blanco (eluido más lento).

Condición de SFC: Columna: Chiralcel OX-3 50×4,6 mm I.D., 3 µm fase móvil: Fase A para heptano, y fase B para EtOH (0,05 % de DEA); gradiente de elución: 50 % de EtOH (0,05% de DEA) en heptano velocidad de flujo: 1 ml/min; detector: PDA; temperatura de la columna: 35 °C.

Ejemplo 17A. Eluido más rápido. LCMS (M+H⁺): 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,86 - 8,63 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,74 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,09 (m, 2H), 5,89 - 5,60 (m, 2H), 5,51 - 5,26 (m, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 2H), 4,48 - 4,27 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,16 - 3,97 (m, 2H), 3,84 - 3,65 (m, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 3H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 4H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,32 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,79 (m, 2H), 0,88 - 0,62 (m, 3H), 0,62 - 0,39 (m, 4H).

Ejemplo 17B. Eluido más lento. LCMS (M+H⁺): 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,09 (m, 2H), 5,91 - 5,63 (m, 2H), 5,51 - 5,28 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 2H), 4,49 - 4,27 (m, 2H), 4,26 - 4,08 (m, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 3H), 2,98 - 2,78 (m, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 3H), 2,29 - 2,12 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,66 - 0,44 (m, 5H).

Ejemplos 18A y 18B

(8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,6R)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-

Una mezcla de **compuesto 18b** (300 mg, 1,33 mmol), carbonato de sodio (562 mg, 5,3 mmol) y cloruro de 4-metilbencensulfonilo (505 mg, 2,6 mmol) en acetona (6 ml) y agua (6 ml) se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el **compuesto 18c** (190 mg) como un sólido blanco. LCMS (2M+H)⁺: 453.

Etapas 3: preparación de *ter*-butil 3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-carboxilato (compuesto 18f)

A una solución de **compuesto 18c** (185 mg, 0,8 mmol) en *ter*-butanol (8 ml) se agregaron **compuesto 18d** (211 mg, 2,4 mmol), carbonato de sodio (433,3 mg, 4,1 mmol), Cu(OAc)₂ (148 mg, 0,8 mmol) y [2,2]bipiridinilo (191 mg, 1,2 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 85 °C durante 14 h en atmósfera de O₂ (globo). Luego se agregó otro lote de **compuesto 18d** (211 mg, 2,4 mmol) y carbonato de sodio (433 mg, 4,1 mmol) a la solución de mezcla verde y se agitó a 85 °C durante 14 h en atmósfera de O₂ (globo). La mezcla de reacción se vertió en 0,5N de HCl/H₂O (30 ml) y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el **compuesto 18f** (130 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺: 267.

Etapas 4: preparación de 3-ciclopropil-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-4-ona (compuesto 18g)

A una solución de **compuesto 18f** (130 mg, 0,5 mmol) en DCM (0,5 ml) se agregó TFA (0,3 ml, 0,5 mmol) a 0 °C, luego, la solución se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el **compuesto 18g** (130 mg) como un aceite marrón que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapas 5: preparación de bencil (8*S*,11*S*,15*R*)-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-carboxilato (compuesto 18i)

A una solución de **compuesto 18h** (1 g, 1,7 mmol) en ACN (15 ml) se agregó 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanbis(tetrafluoroborato) (2,1 g, 6,1 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h y luego la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna inversa para obtener el **compuesto 18i** (330,0 mg, de la preparación de tres lotes juntos) como un sólido amarillo claro. LCMS (M+H)⁺: 593.

Etapla 6: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22,23-difluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (intermediario 18j)

- 5 Una mezcla de **compuesto 18i** (330 mg, 0,6 mmol) en TFA (4,0 ml, 0,6 mmol) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el **compuesto 18j** (300 mg) como un aceite marrón claro que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (M+H)⁺: 459.

- 10 **Etapla 7: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (compuesto 18k)**

- A una solución de **compuesto 18j** (300 mg, 0,5 mmol), **intermediario D1** (160 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **compuesto 18k** (330,0 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺: 723.

- 20 **Etapla 8: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,6*R*)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,6*S*)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (ejemplos 18A y 18B)**

- A una solución de **compuesto 18k** (100 mg, 0,14 mmol), **compuesto 18g** (77 mg, 0,28 mmol), carbonato de cesio (450 mg, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (1,4 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (58 mg, 0,07 mmol) y luego se agitó a 100 °C durante 2 h en N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 18A** (22 mg) como un sólido blanco y el **ejemplo 18B** (34 mg) como un sólido blanco.

- 35 **Ejemplo 18A.** Eluido más rápido. LCMS (M+H)⁺: 853. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,83 (*d*, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (*s*, 1H), 7,68 - 7,54 (*m*, 3H), 7,25 (*t*, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,17

(br t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,85 - 5,61 (m, 1H), 5,57 (br dd, $J = 3,8, 15,9$ Hz, 1H), 5,46 - 5,31 (m, 1H), 4,70 - 4,54 (m, 1H), 4,52 - 4,35 (m, 2H), 4,33 - 3,92 (m, 4H), 3,82 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,35 (m, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 1H), 3,11 - 2,94 (m, 4H), 2,93 - 2,87 (m, 3H), 2,86 - 2,63 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 0,94 - 0,40 (m, 4H).

5

Ejemplo 18B. Eluido más lento. LCMS (M+H)⁺: 853. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,86 - 8,81 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 5,81 - 5,62 (m, 1H), 5,57 - 5,31 (m, 2H), 4,69 - 4,53 (m, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 4,27 - 3,91 (m, 3H), 3,59 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 3,17 - 2,94 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 0,96 - 0,73 (m, 2H), 0,69 - 0,40 (m, 2H).

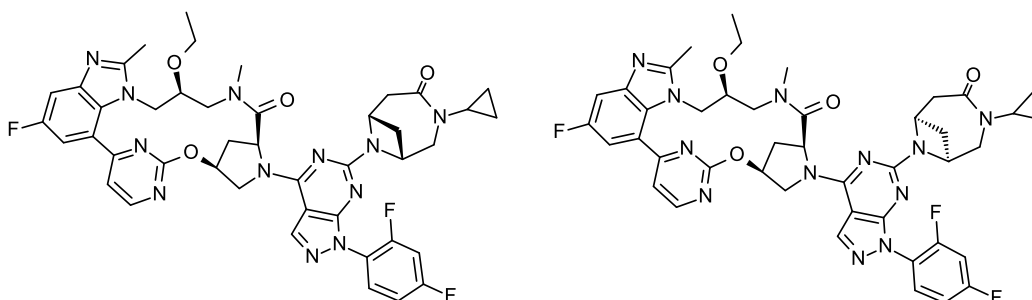
10

Ejemplos 19A y 19B

15

(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,6S)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y **(8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,6R)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**

20



Los ejemplos **19A y 19B** se prepararon de manera análoga a la preparación de los ejemplos **18a y 18B** usando el **intermediario E8** en lugar del compuesto **18k**.

25

Ejemplo 19A (38 mg), eluido más rápido, polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 849, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,87 - 8,70 (m, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 1H), 7,76 - 7,56 (m, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,31 - 7,12 (m, 2H), 6,01 - 5,63 (m, 2H), 5,49 - 5,31 (m, 1H), 4,76 - 4,54 (m, 2H), 4,50 - 4,29 (m, 2H), 4,29 - 3,98 (m, 4H), 3,79 - 3,61 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 3H), 2,93 - 2,53 (m, 11H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 0,97 - 0,74 (m, 3H), 0,69 - 0,50

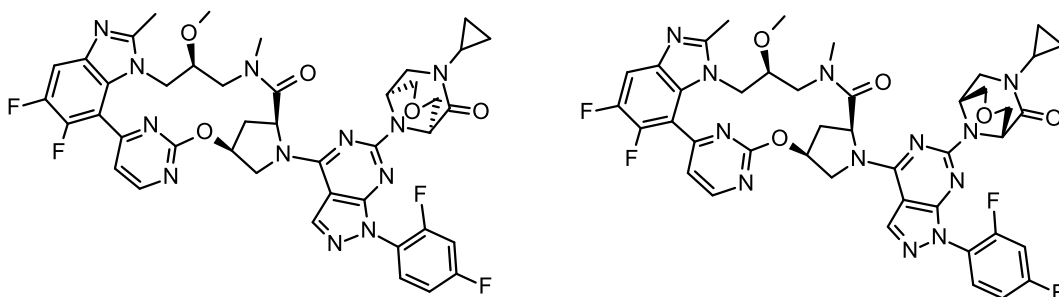
30

(m, 4H).

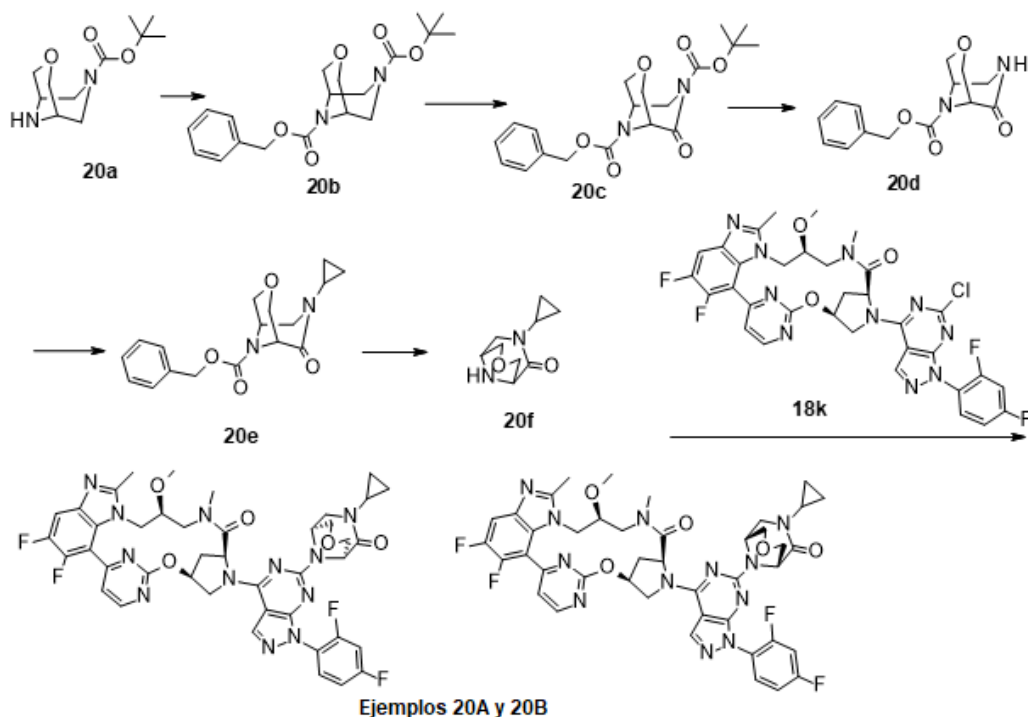
Ejemplo **19B** (45 mg), eluido más lento, polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 849, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,84 - 8,73 (m, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,11 (m, 2H), 5,92 - 5,65 (m, 2H), 5,52 - 5,28 (m, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 2H), 4,50 - 3,96 (m, 6H), 3,84 - 3,36 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,13 - 2,97 (m, 3H), 2,92 - 2,76 (m, 3H), 2,72 - 2,50 (m, 7H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 0,89 - 0,74 (m, 2H), 0,67 - 0,46 (m, 5H).

Ejemplos 20A y 20B

- 10 **(8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5S)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona** y **(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5R)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-**
15 **difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etap 1: preparación de O9-bencil O7-ter-butil 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7,9-dicarboxilato (compuesto 20b)

A una solución de compuesto **20a** (4 g, 17,52 mmol) y carbonato de sodio (5,6 g, 52,56 mmol) en THF (40 ml) y agua (40 ml) se agregó *N*-(benciloxycarbonilo) succinimida (5,2 g, 21,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, y luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3×50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na₂SO₄ y luego se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el compuesto **20b** (6 g) como un sólido blanco. LCMS (M+Na)⁺: 385.

Etap 2: preparación de O9-bencil O7-ter-butil 6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7,9-dicarboxilato (compuesto 20c)

A una solución de compuesto **20b** (6 g, 16,55 mmol) en DCM (150 ml) y agua (150 ml) se agregaron óxido de rutenio(IV) (2,2 g, 16,55 mmol) y periodato de sodio (14,2 g, 66,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 60 h, y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con DCM, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **20c** (2,3 g) como un semisólido blanco. LCMS (2M+Na)⁺: 775.

Etap 3: preparación de bencil 6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (compuesto 20d)

A una solución de compuesto **20c** (2,3 g, 6,90 mmol) en DCM (30 ml) se agregó ácido

trifluoroacético (10,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró y luego el residuo se basificó mediante solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH=8-9. La solución se extrajo con EA, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y luego se concentró para obtener el compuesto **20d** (1,7 g) como un aceite incoloro. LCMS (2M+H)⁺: 553.

Etapas 4: preparación de bencil 7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (compuesto 20e)

A una solución de compuesto **20d** (1,7 g, 6,15 mmol) en *ter*-butanol (36 ml) se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,6 g, 18,46 mmol), carbonato de sodio (3,9 g, 36,92 mmol), Cu(OAc)₂ (1,3 g, 7,38 mmol) y [2,2]bipiridinilo (1,9 g, 12,31 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h en atmósfera de O₂ (globo). Luego, se agregó otro lote de ácido ciclopropilborónico (1,6 g, 18,46 mmol), carbonato de sodio (3,9 g, 36,92 mmol), Cu(OAc)₂ (1,3 g, 7,38 mmol) y [2,2]bipiridinilo (1,9 g, 12,31 mmol) a la solución de mezcla amarilla y se agitó a 85 °C durante 24 h en atmósfera de O₂ (globo). La mezcla de reacción se vertió en 0,5N de HCl (300 ml) y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **20e** (1,2 g) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺: 317.

Etapas 5: preparación de 7-ciclopropil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona (compuesto 20f)

A una solución de compuesto **20e** (1,1 g, 3,48 mmol) en 2-propanol (2 ml) y THF (2 ml) se agregó Pd/C (500,0 mg) en atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se purgó con H₂ tres veces y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h en H₂ (globo). Luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **20f** (600,0 mg) como un sólido amarillo.

Etapas 6: (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5S)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5R)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[5,4-d]pirimidin-4-il]-22,23-difluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentacyclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-

12-ona (ejemplos 20A y 20B)

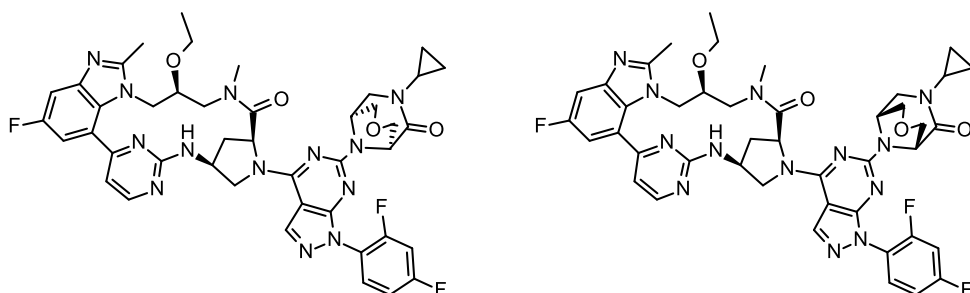
A una solución de compuesto **18k** (50,0 mg, 0,07 mmol), compuesto **20f** (19 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (113 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (29,0 mg, 0,03 mmol) y luego se agitó a 100 °C durante 2 h en N₂. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa y SFC para obtener el **ejemplo 20A** (5 mg, eluido más rápido) como un sólido amarillo **ejemplo 20B** (5 mg, eluido más lento) como un sólido amarillo. Método SFC: Columna: Chiralpak IK-3 50×4,6mm I.D., 3µm; fase móvil: Fase A para CO₂, y fase B para IPA+CAN (0,05 % de DEA); gradiente de elución: 50 % de IPA+CAN (0,05 % de DEA) en CO₂, velocidad de flujo: 3 ml/min; detector: PDA; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 Bar.

Ejemplo 20A, LCMS (M+H)⁺: 869, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ (ppm) = 8,82 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,58 - 4,32 (m, 2H), 4,14 (br s, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,4, 16,0 Hz, 2H), 3,86 - 3,61 (m, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 3H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 4H), 0,93 - 0,45 (m, 5H).

Ejemplo 20B, LCMS (M+H)⁺: 869, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,37 - 8,17 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 7,28 - 7,09 (m, 2H), 5,83 - 5,61 (m, 1H), 5,57 - 5,32 (m, 2H), 4,69 (dd, *J* = 5,4, 12,5 Hz, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 3,4, 11,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 3H), 3,10 (s, 1H), 3,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 4H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 1,42 - 1,18 (m, 4H), 0,93 - 0,50 (m, 5H).

Ejemplos 21A y 21B

(1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona y (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[5,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona



Los ejemplos **21A** y **21B** se prepararon de manera análoga a la preparación de los ejemplos **20A** y **20B** usando el intermediario **E7** en lugar del compuesto **18k**.

Condición de SFC: Columna DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10μm); Condición CO₂-EtOH (0,1 % de NH₃•H₂O); inicio B 50 final B 50; tiempo de gradiente (min) 4,0, 100 % de B tiempo de mantenimiento (min) velocidad de flujo (ml/min) 150. Detector: PDA; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 Bar.

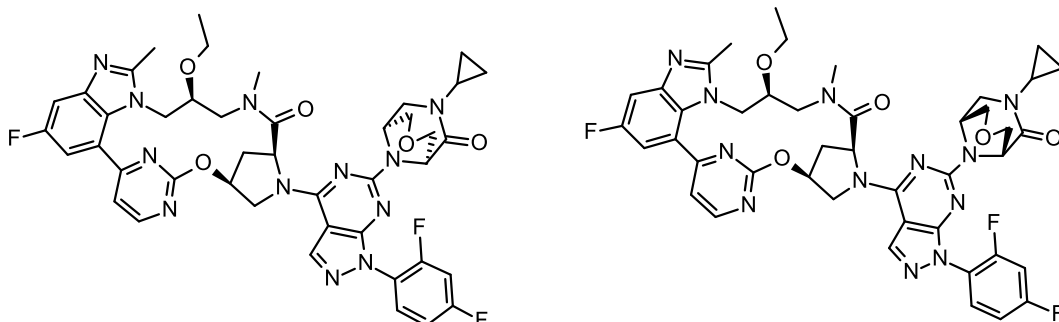
Ejemplo 21A, (7,0 mg, eluido más rápido), sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 864. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,62 - 8,51 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 5,69 - 5,48 (m, 1H), 5,40 - 5,25 (m, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 4H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 3H), 4,04 - 3,92 (m, 3H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 4H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,29 (br s, 3H), 0,92 - 0,71 (m, 3H), 0,64 - 0,56 (m, 3H), 0,54 - 0,47 (m, 1H).

Ejemplo 21B, (7,0 mg, eluido más lento), sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 864. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,60 - 8,54 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (br d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 5,79 - 5,50 (m, 1H), 5,43 - 5,22 (m, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 4H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 4,05 - 3,88 (m, 3H), 3,84 - 3,64 (m, 3H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 3H), 2,56 - 2,43 (m, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 4H), 0,90 (s, 3H), 0,65 - 0,54 (m, 3H).

Ejemplos 22A y 22B

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-1-(2,4-

difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



- 5 Los ejemplos **22A y 22B** se prepararon de manera análoga a la preparación de los ejemplos **20A y 20B** usando el intermediario **E8** en lugar del compuesto **18k**.

Método SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 50×4,6mm I.D., 3µm; fase móvil: Fase A para CO₂, y fase B para EtOH+CAN (0,05 % de DEA); gradiente de elución: de 20 % a 60 % de EtOH+CAN (0,05 % de DEA) en CO₂, velocidad de flujo: 3 ml/min; detector: PDA; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 Bar.

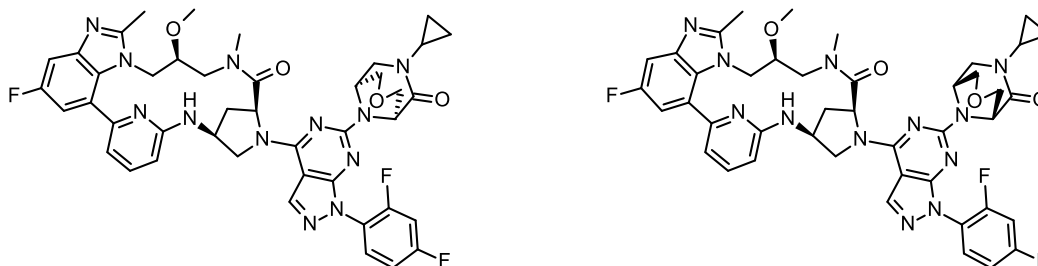
Ejemplo 22A (13 mg, eluido más lento), sólido blanco, LCMS (M+H)⁺: 865, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,81 - 8,77 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,28 - 7,12 (m, 2H), 5,96 - 5,64 (m, 2H), 5,50 - 5,32 (m, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,27 - 4,05 (m, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,86 - 3,66 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 3H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,76 - 2,58 (m, 7H), 1,47 - 1,21 (m, 2H), 0,92 - 0,67 (m, 3H), 0,66 - 0,47 (m, 4H).

Ejemplo 22B (13 mg, eluido más rápido), sólido blanco, LCMS (M+H)⁺: 865, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 5,90 - 5,67 (m, 2H), 5,50 - 5,35 (m, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 2H), 4,18 (*J* = 11,1, 15,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,85 - 3,67 (m, 3H), 3,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 3H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,77 - 2,55 (m, 7H), 1,36 - 1,03 (m, 2H), 0,87 - 0,66 (m, 3H), 0,65 - 0,55 (m, 4H).

Ejemplos 23A y 23B

(1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-

10-il]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona y
 (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-
 13,18-dimetil-12-oxo-7,10,13,17,19,26-
 hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-
 5 10-il]pirazolo[5,4-d]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona



Los ejemplos **23A** y **23B** se prepararon de manera análoga a la preparación de los ejemplos **20A** y **20B** usando el intermediario **E9** en lugar del compuesto **18k**.

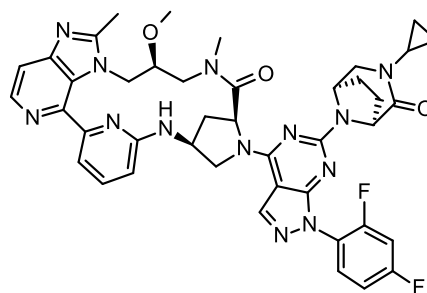
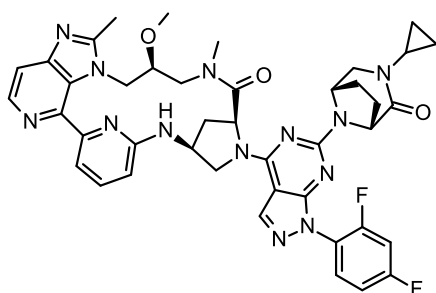
Condición de SFC: Columna: Chiralcel OJ-3 50×4,6 mm I.D., 3µm fase móvil: Fase A para CO₂, y fase B para EtOH+ACN (0,05 % de DEA); gradiente de elución: de 20 % a 60 % de EtOH+ACN (0,05 % de DEA) en CO₂, velocidad de flujo: 3 ml/min; detector:PDA; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 Bar.

Ejemplo 23A, (15 mg, eluido más rápido), sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,28 (s, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 4,4, 15,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 2H), 4,44 (br dd, *J* = 6,0, 11,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 4,01 - 3,85 (m, 3H), 3,79 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 3H), 2,96 (br d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 1,29 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 0,88 - 0,57 (m, 4H).

Ejemplo 23B, (18 mg, eluido más lento), sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,28 (s, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 4,7, 15,7 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 1H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,45 (br dd, *J* = 5,7, 11,2 Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 4,04 - 3,90 (m, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,78 (br d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 1,29 (s, 1H), 0,89 - 0,69 (m, 3H), 0,64 - 0,50 (m, 1H).

Ejemplos 24A y 24B

(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5R)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



Los ejemplos **24A y 24B** se prepararon de manera análoga a la preparación de los ejemplos **17A y 17B** usando el intermediario **E10** en lugar del compuesto intermediario **E8**.

Condición de SFC: Columna: DAICEL CHIRALPAK IE (50×250 mm, 10 μm), 3 μm fase móvil: Fase A para MeOH-ACN (95 %), y fase B para MeOH-ACN (95 %); gradiente de elución: 95 % de MeOH-ACN (0,05 % de DEA) en heptano velocidad de flujo: 140 ml/min; detector: PDA; temperatura de la columna: 35 °C.

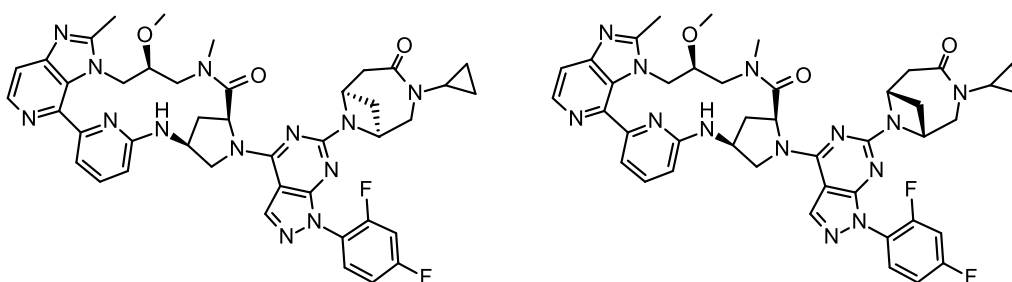
Ejemplo 24A, (40 mg, eluido más lento), sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 816. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (br t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,75 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (br dd, *J* = 4,1, 15,4 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,59 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,43 (br dd, *J* = 6,0, 11,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,66 (br dd, *J* = 4,1, 11,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,72 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (br dd, *J* = 3,6, 7,3 Hz, 2H), 2,26 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 0,96 - 0,82 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,64 - 0,45 (m, 2H).

Ejemplo 24B, (9 mg, eluido más rápido), sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 816. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H),

7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 5,9, 8,6$ Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,03 (dd, $J = 3,9, 15,8$ Hz, 1H), 5,44 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 2H), 4,65 (br d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,26 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,11 (br dd, $J = 9,1, 14,9$ Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 0,84 - 0,63 (m, 3H), 0,57 - 0,51 (m, 1H), 0,50 - 0,39 (m, 1H).

Ejemplos 25A y 25B

- 10 **(8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,6R)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona** y **(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,6S)-3-ciclopropil-4-oxo-3,7-diazabicyclo[4.1.1]octan-7-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**



- 20 A una solución de intermediario **E10** (100 mg, 0,15 mmol), intermediario **18g** (61 mg, 0,22 mmol), carbonato de cesio (237 mg, 0,73 mmol) en 1,4-dioxano (1,4 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (61 mg, 0,07 mmol), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en N₂. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa y SFC para obtener el ejemplo **25A** (32 mg, eluido más rápido) como un sólido blanco y el ejemplo **25B** (26 mg, eluido más lento) como un sólido blanco.

- 25 Método SFC: Columna: Columna DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm×30 mm, 10 μm). Condición: CO₂-ACN/EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Fase móvil: Fase A para CO₂ y fase B para ACN/EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Inicio B 40 %, final B 40 %. Tiempo de gradiente (min) 5,0. Velocidad de flujo (ml/min) 150 ml/min; temperatura de la columna: 35 °C.

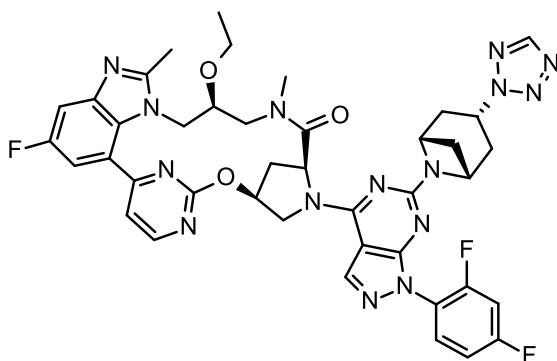
- 30 **Ejemplo 25A**, LCMS (M+H)⁺: 816, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,38 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,44 -

7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 6,00 (dd, $J = 4,4, 15,4$ Hz, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,40 (dd, $J = 6,1, 11,1$ Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 3H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 2,87 - 2,82 (m, 3H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 4H), 2,61 - 2,44 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,46 - 1,19 (m, 1H), 0,85 - 0,70 (m, 2H), 0,64 - 0,39 (m, 2H).

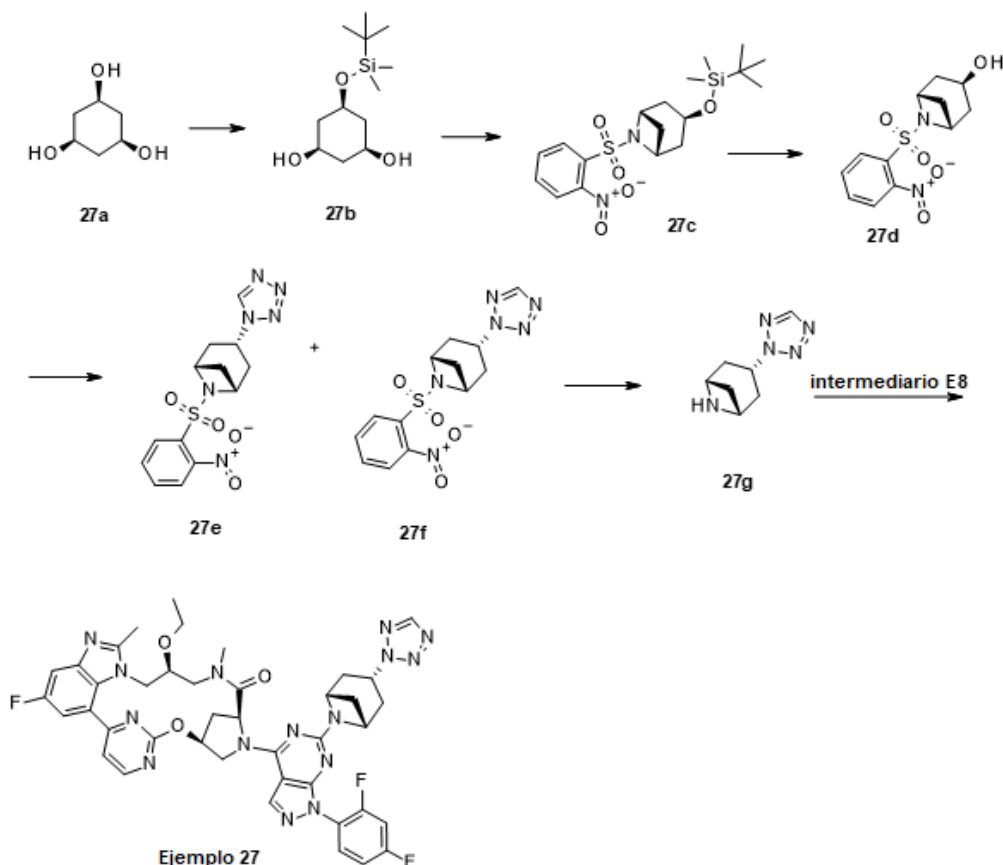
Ejemplo **25B**, LCMS (M+H)⁺: 816, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) $\delta = 8,37$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 4,3, 15,4$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 2H), 4,50 - 4,23 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 3H), 2,96 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 4H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 4H), 2,47 (ddd, $J = 4,1, 8,9, 13,2$ Hz, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,46 - 1,18 (m, 1H), 0,94 - 0,66 (m, 3H), 0,64 - 0,48 (m, 1H).

Ejemplo 27

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de (1R,3S)-5-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-ciclohexan-1,3-diol (compuesto 27b)

A una solución de compuesto **27a** (50 g, 378,3 mmol), TEA (42,1 g, 416,2 mmol) y *ter-butildimetil*clorosilano (62,7 g, 416,2 mmol) en THF (1 l) se agregó NaH (16,6 g, 416,2 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h, y la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **27b** (80,0 g) como un sólido blanco.

Etapas 2: preparación de ter-butil-dimetil-[[6-(2-nitrofenil)sulfonil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-exo-il]oxi]silano (compuesto 27c)

A una solución de compuesto **27b** (41 g, 166,4 mmol) y 2-nitrobencensulfonamida (35,3 g, 174,7 mmol) en tolueno (800 ml) se agregó cianometiltributylfosforano (100,4 g, 415,9 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC preparativa para obtener el compuesto **27c** (34 g) como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 413.

Etapla 3: preparación de 6-(2-nitrofenil)sulfonil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-exo-ol (compuesto 27d)

A una solución de compuesto **27c** (1,7 g, 4,1 mmol) en THF (20 ml) se agregó TBAF (6,2 ml, 6,2 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h y luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **27d** (1,2 g) como una goma incolora. LCMS (M+Na⁺): 321.

Etapla 4: preparación de 6-(2-nitrofenil)sulfonil-3-endo-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano y 6-(2-nitrofenil)sulfonil-3-endo-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (compuesto 27e y 27f)

A una solución de compuesto **27d** (1,2 g, 4 mmol), 1*H*-tetrazol (422,7 mg, 6 mmol) y PPh₃ (1,58 g, 6 mmol) en THF (32 ml) se agregó DIAD (1,2 g, 6 mmol) por goteo a -5 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h y luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc.

La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **27e** (eluido más rápido, 400 mg) como un sólido blanco y el compuesto **27f** (eluido más lento, 1,1 g) como un sólido blanco. Las estructuras del compuesto **27e** y el compuesto **27f** se confirmaron mediante RMN 2D. El compuesto **27e** LCMS (M+H⁺): 351. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,50 - 9,35 (m, 1H), 8,15 (dd, *J* = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 5,57 (quin, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (br d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 1,92 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

El compuesto **27f**, LCMS (M+H⁺): 351. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,98 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 2H), 5,85 (quin, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,74 (br d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,01 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

Etapla 5: preparación de 3-endo-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1] heptano (compuesto 27g)

A una solución de compuesto **27f** (1 g, 3 mmol) en ACN (20 ml) a 0 °C se agregó PhSNa (980 mg, 7,4 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h, luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con EtOAc y luego se separó, la capa acuosa se liofilizó para obtener el compuesto **27g** (800 mg) como un sólido blanco.

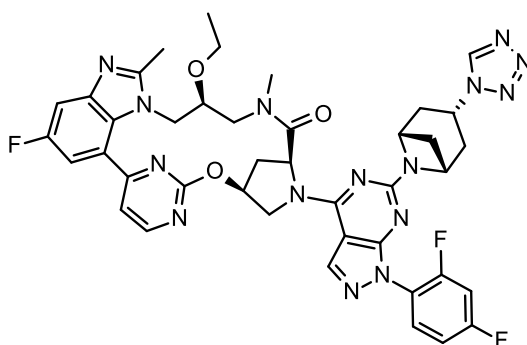
Etapa 6: preparación de (8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-endo-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-

hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (ejemplo 27)

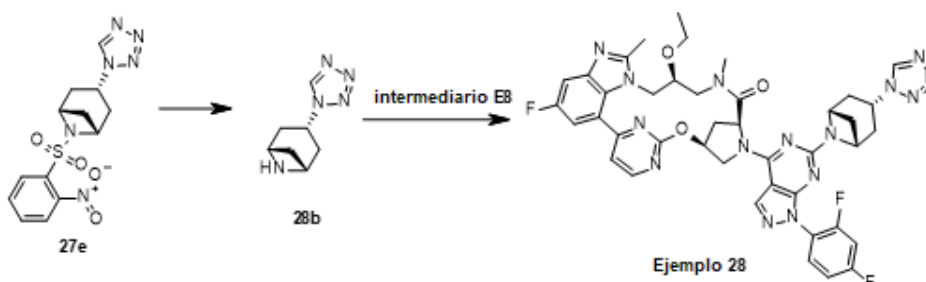
A una solución de compuesto **27g** (55 mg, 0,25 mmol) e intermediario **E8** (70 mg, 0,08 mmol) en DMSO (2 ml) se agregaron fluoruro de cesio (64 mg, 0,4 mmol) y DIEA (65 mg, 0,5 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h, luego, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **27** (38 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 848, ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,71 - 8,56 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 - 7,60 (m, 4H), 7,33 - 7,07 (m, 2H), 6,05 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 4,6, 13,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 1,8, 4,6 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 7,1, 9,5 Hz, 1H), 3,09 - 2,74 (m, 12H), 2,70 - 2,43 (m, 4H), 1,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 0,63 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 28

(8S,11S,15R)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-endo-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



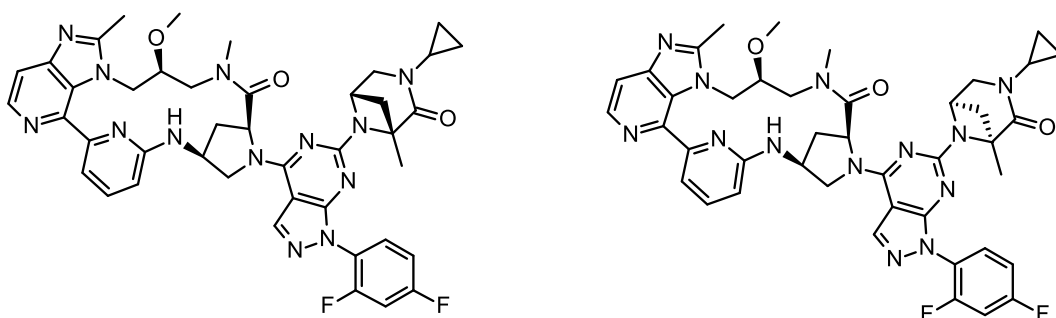
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



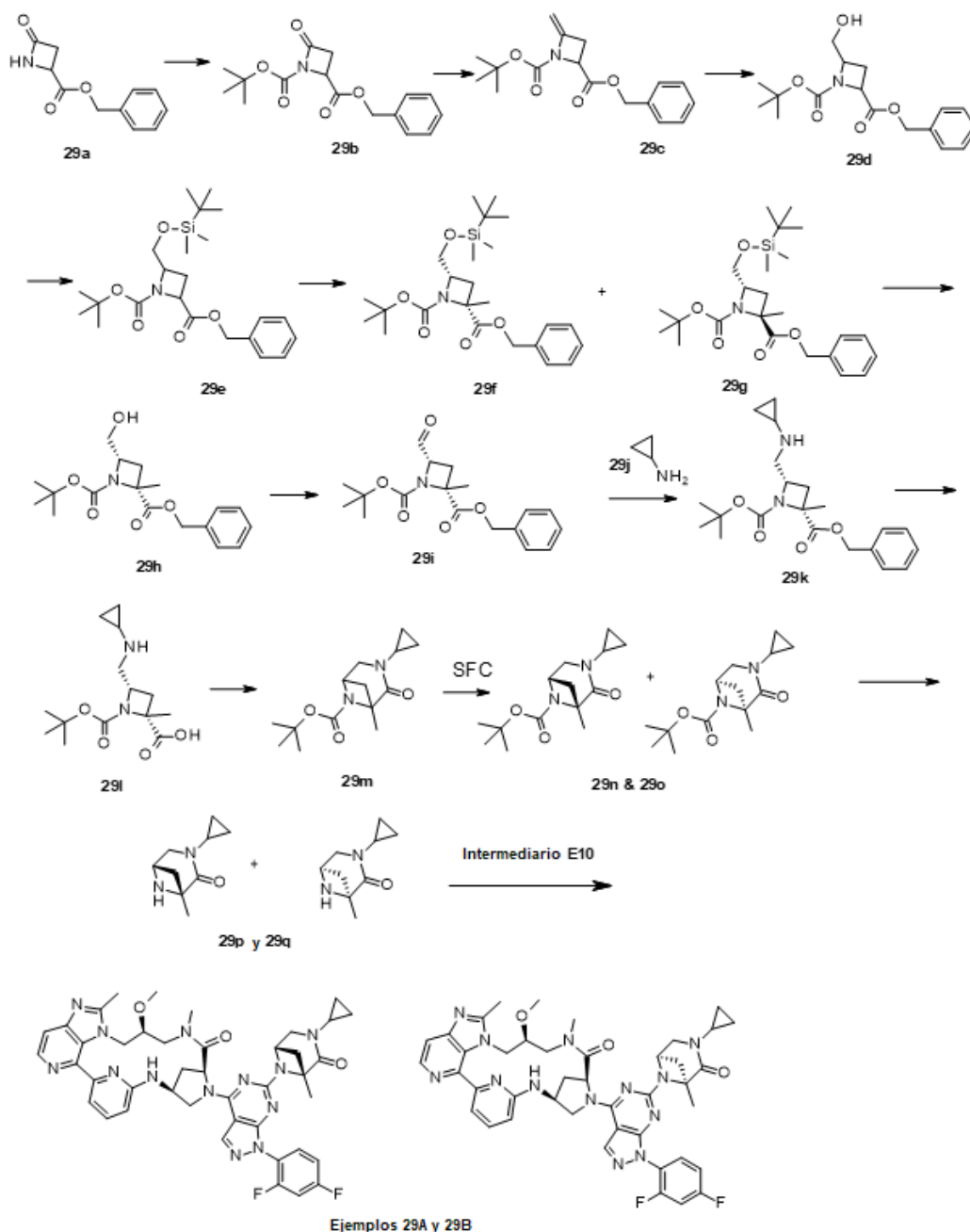
El ejemplo **28** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **27** usando el compuesto **27e** en lugar del compuesto **27f**. Ejemplo **28** (39 mg), sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 848. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,96 - 8,92 (m, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,3, 10,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,4, 7,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 6,09 (dd, *J* = 3,5, 15,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,63 - 5,46 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 3,39 (dd, *J* = 7,0, 9,4 Hz, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 6H), 2,83 - 2,56 (m, 10H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 0,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 29A y 29B

- 10 **(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona** y **(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-**
 15 **difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: preparación de O2-bencil O1-ter-butil 4-oxoazetidin-1,2-dicarboxilato (compuesto 29b)

A una solución de compuesto **29a** (20 g, 97,5 mmol) en MeCN (200 ml) se agregaron DMAP (1,8 g, 14,6 mmol), TEA (27 ml, 194,9 mmol) y *di-t*-butildicarbonato (42,5 g, 194,9 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, y luego la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **29b** (21 g) como un aceite amarillo claro. LCMS (2M+Na)⁺:

633.

Etapa 2: preparación de O2-bencil O1-ter-butil 4-metilenazetidin-1,2-dicarboxilato (compuesto 29c)

A una solución de compuesto **29b** (8 g, 26,2 mmol) y piridina (0,2 ml, 2,6 mmol) en tolueno (40 ml) se agregó dimetiltitanoceno (5 % en tetrahidrofurano/tolueno) (528 ml, 132 mmol) a 0 °C y luego se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **29c** (3 g) como un aceite amarillo claro. LCMS (M+H)⁺: 326.

Etapa 3: preparación de O2-bencil O1-ter-butil 4-(hidroximetil)azetidin-1,2-dicarboxilato (compuesto 29d)

A una solución de compuesto **29c** (3 g, 9,9 mmol) en THF (13 ml) se agregó BH₃ en THF (1M, 19,8 ml, 19,8 mmol) a -78 °C y luego se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se agregó agua a 0 °C en N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó NaBO₃•4H₂O (4,5 g, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 25 °C. La solución de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **29d** (2 g) como un aceite incoloro. LCMS (M+Na)⁺: 344.

Etapa 4: preparación de O2-bencil O1-ter-butil 4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]azetidin-1,2-dicarboxilato (compuesto 29e)

A una solución de compuesto **29d** (2 g, 6,2 mmol) e imidazol (847 mg, 12,5 mmol) en THF (25 ml) se agregó *ter*-butildimetilclorosilano (1,9 g, 12,5 mmol) a 0 °C en N₂, luego la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **29e** (2,7 g) como un aceite incoloro. LCMS (M+Na)⁺: 458.

Etapa 5: preparación de O2-bencil O1-ter-butil (2R,4S)-4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-metil-azetidin-1,2-dicarboxilato y O2-bencil O1-ter-butil (2S,4S)-4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-metil-azetidin-1,2-dicarboxilato (compuesto 29f y 29g)

A una solución de compuesto **29e** (3,1 g, 7,1 mmol) y yodometano (3 g, 21,3 mmol) en THF (31 ml) se agregó LiHMDS (1M, 28,5 ml, 28,5 mmol) a -78 °C en N₂. Después de agitarse a 0 °C durante 2 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y luego se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **29f** (1 g, eluido más rápido) como un aceite amarillo claro y el compuesto **29g** (1 g, eluido más lento) como un aceite amarillo claro. LCMS (M+H)⁺: 450. Las estructuras del compuesto **29f** y el compuesto **29g** se confirmaron mediante RMN 2 D.

Etapas 6: preparación de O2-bencil O1-ter-butil (2R,4S)-4-(hidroximetil)-2-metil-azetidín-1,2-dicarboxilato (compuesto 29h)

A una solución de compuesto **29f** (1 g, 2,2 mmol) en THF (20 ml) se agregó TBAF en THF (1M, 3,3 ml, 3,3 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h y luego se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **29h** (610 mg) como un aceite incoloro. LCMS (M+Na)⁺: 358.

Etapas 7: preparación de O2-bencil O1-ter-butil (2R,4S)-4-formil-2-metil-azetidín-1,2-dicarboxilato (compuesto 29i)

A una solución de compuesto **29h** (750 mg, 2,2 mmol) en DCM (20 ml) se agregó DMP (1,42 g, 3,3 mmol) a 0 °C en N₂. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y luego la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se disolvió en PE:EtOAc (1:1) y luego el sólido se filtró, el filtrado se concentró para obtener el compuesto **29i** (650 mg) como un aceite amarillo claro.

Etapas 8: preparación de O2-bencil O1-ter-butil (2R,4S)-4-[(ciclopropilamino)metil]-2-metil-azetidín-1,2-dicarboxilato (compuesto 29k)

A una solución de compuesto **29i** (650 mg, 1,9 mmol) y compuesto **29j** (0,41 ml, 5,9 mmol) en metanol (12 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Después de 1 h, se agregó cianoborohidruro de sodio (490 mg, 7,8 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h más, y luego la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **29k** (450 mg) como un aceite incoloro. LCMS (M+H)⁺: 375.

Etapas 9: preparación de ácido (2R,4S)-1-ter-butoxicarbonil-4-[(ciclopropilamino)metil]-2-metil-azetidín-2-carboxílico (compuesto 29l)

A una solución de compuesto **29k** (450 mg, 1,2 mmol) en IPA (10 ml) se agregó Pd/C húmedo (450 mg) en N₂ a 25 °C. La mezcla se agitó en H₂ (balón 1500 ml) a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró

para obtener el compuesto **29l** (300 mg) como un sólido blanco.

Etapas 10: preparación de *ter*-butil 3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 29m)

- 5 A una solución de HATU (745 mg, 3,2 mmol) y DIEA (1,1 ml, 6,3 mmol) en ACN (487 ml) se agregaron una solución de compuesto **29l** (300 mg, 1,1 mmol) en ACN (1623 ml) y DMF (4 ml) por goteo en 6 h a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 10 h más, y luego la mezcla de reacción se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **29m** (160 mg) como un sólido amarillo claro. LCMS (M+H)⁺: 267.

Etapas 11: preparación de *ter*-butil (1*R*, 5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato y *ter*-butil (1*S*, 5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 29n y 29o)

- 15 El compuesto **29m** (160 mg, 0,6 mmol) se purificó mediante SFC para obtener el compuesto **29o** (75 mg, eluido más rápido) como un sólido amarillo claro y el compuesto **29n** (80 mg, eluido más lento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 267.
- Condición de SFC: Columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×50 mm, 10 μm). Condición: CO₂-EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Fase móvil: Fase A para CO₂ y fase B para EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Inicio B 10 %, final B 10 %. Tiempo de gradiente (min) 7,2.
- 20 Velocidad de flujo (ml/min) 150 ml/min; temperatura de la columna: 35 °C.

Etapas 12: preparación de (1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-2-ona y (1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-2-ona (compuesto 29p y 29q)

- 25 A una solución de compuesto **29n** (80 mg, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (1 ml, 0,3 mmol) a 0 °C y luego se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto **29p** (80 mg) como un aceite amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional.
- 30 A una solución de compuesto **29o** (75 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (1 ml, 0,3 mmol) a 0 °C y luego se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto **29q** (80 mg) como un aceite amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapas 13: preparación (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-

metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-

heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-

heptaen-12-ona y (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-

5 metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,23,26-

heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-

heptaen-12-ona (ejemplos **29A** y **29B**)

A una solución de intermediario **E10** (42 mg, 0,06 mmol) y compuesto **29p** (80 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (100 mg, 0,3 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (10 mg, 0,01 mmol) a 25 °C en N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, luego la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **29A** (18 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺: 816. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ= 8,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 - 7,93 (m, 2H), 7,71 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 7,03 - 6,91 (m, 1H), 6,13 - 5,82 (m, 1H), 5,41 - 5,24 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 4,30 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,17 - 3,90 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 4H), 2,86 - 2,76 (m, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,41 (m, 4H), 1,97 - 1,80 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,01 - 0,84 (m, 1H), 0,83 - 0,48 (m, 2H), 0,29 - -0,05 (m, 1H).

A una solución de intermediario **E10** (45 mg, 0,07 mmol) y compuesto **29q** (73 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agregaron Cs₂CO₃ 3 (107 mg, 0,33 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (11 mg, 0,01 mmol) a 25 °C en N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, luego la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **29B** (17 mg) como un sólido amarillo claro.

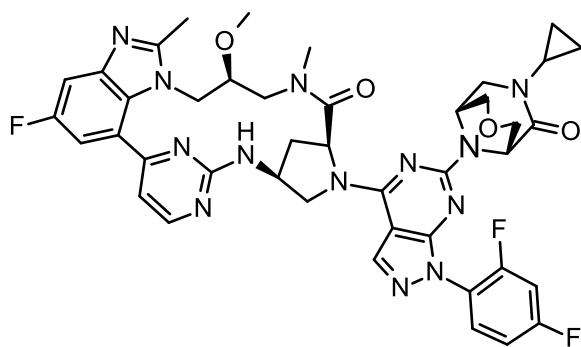
LCMS (M+H)⁺: 816. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 5,99 - 5,77 (m, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,41 - 4,08 (m, 4H), 3,83 - 3,63 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 3H), 2,85 - 2,76 (m, 4H), 2,70 - 2,52 (m, 5H), 2,44 - 2,27 (m, 4H), 1,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 3H), 0,61 - 0,51 (m, 1H), 0,47 - 0,37 (m, 1H), 0,03 - -0,12 (m, 2H).

Ejemplo 30

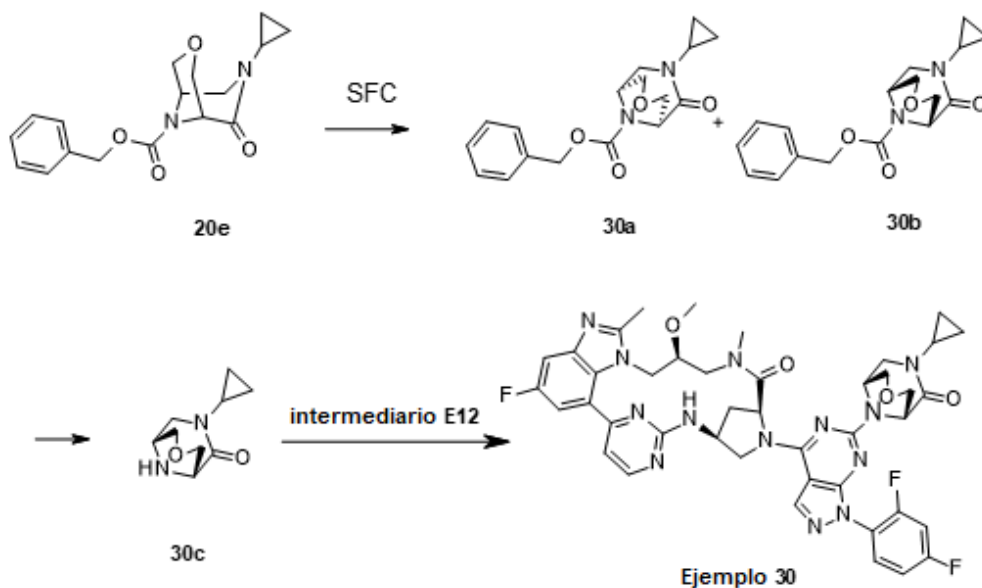
(1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-

heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-

heptaen-10-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: preparación de bencil (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato y bencil (1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-6-oxo-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (compuesto 30a y compuesto 30b)

El compuesto **20e** (500 mg) se purificó mediante SFC para obtener el compuesto **30a** (eluido más rápido, 220 mg) como un sólido blanco y el compuesto **30b** (eluido más lento, 230 mg) como un sólido blanco.

Condición de SFC: Columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×50 mm, 10 μm). Condición: CO₂-EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Fase móvil: Fase A para CO₂ y fase B para EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Inicio B 50 %, final B 50 %. Tiempo de gradiente (min) 6,9. Velocidad de flujo: 120 ml/min; temperatura de la columna: 35 °C.

Etapa 2: preparación de (1*S*,5*S*)-7-ciclopropil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona (compuesto 30c)

A una solución de compuesto **30b** (350 mg, 1,1 mmol) en 2-propanol (2 ml) y THF (2 ml) se agregó Pd/C (175 mg) en N₂. La mezcla se desgasificó y se purgó con H₂ (1500 ml,

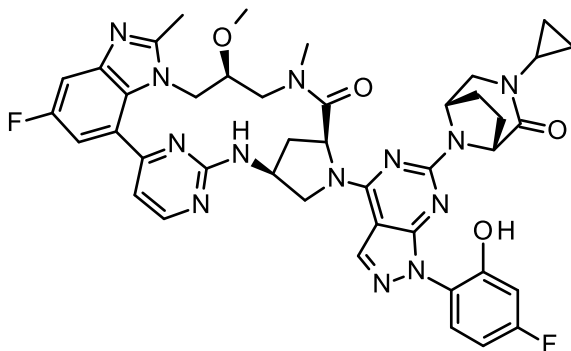
globo) 3 veces. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 3 h en H₂, la mezcla se agitó a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **30c** (180 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H⁺):183

5 Etapa 3: preparación de (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[1-(2,4-difluorofenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona (ejemplo 30)

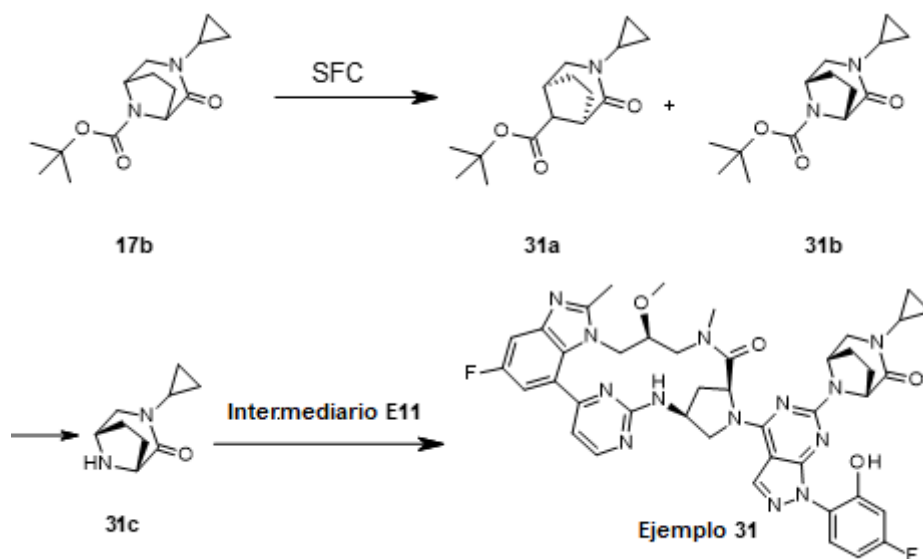
- 10 A una solución de intermediario **E12** (70 mg, 0,09 mmol), compuesto **30c** (55 mg, 0,3 mmol), carbonato de cesio (56 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (35,9 mg, 0,04 mmol) y luego se agitó a 100 °C durante 2 h en N₂. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **30** (29 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H⁺): 850. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 5,98 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 2H), 4,40 (dd, *J* = 6,0, 11,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 4,08 - 3,90 (m, 3H), 3,86 - 3,62 (m, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (s, 4H), 2,93 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,53 (dt, *J* = 4,3, 8,9 Hz, 1H), 0,89 - 0,69 (m, 3H), 0,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 0,57 - 0,47 (m, 1H).

Ejemplo 31

- (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de *ter*-butil (1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato y *ter*-butil (1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (compuesto **31a** y compuesto **31b**)

- 5 El compuesto **17b** se separó mediante SFC para obtener el compuesto **31a** (eluido más rápido, 480 mg) como un sólido amarillo claro y el compuesto **31b** (eluido más lento, 480 mg) como un sólido amarillo claro. LCMS (M+H)⁺: 267.
- Condición de SFC: Columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×50 mm, 10 μm). Condición: CO₂-EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Fase móvil: Fase A para CO₂ y fase B para EtOH (0,1 % de NH₃H₂O). Inicio B 45 %, final B 45 %. Tiempo de gradiente (min) 5,4.
- 10 Velocidad de flujo: 150 ml/min; temperatura de la columna: 35 °C.

Etapas 2: preparación de (1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-ona (compuesto **31c**)

- 15 A una solución de compuesto **31b** (100 mg, 0,38 mmol) en DCM (1 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se concentró para obtener el compuesto **31c** (100 mg) como un aceite marrón que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS (M+H)⁺: 167.

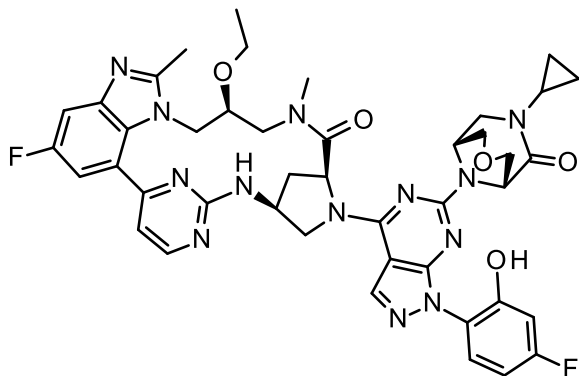
- 20 **Etapas 3:** preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona (ejemplo **31**)

- 25 A una solución de intermediario **E11** (10 mg, 0,01 mmol), compuesto **31c** (10,3 mg, 0,02

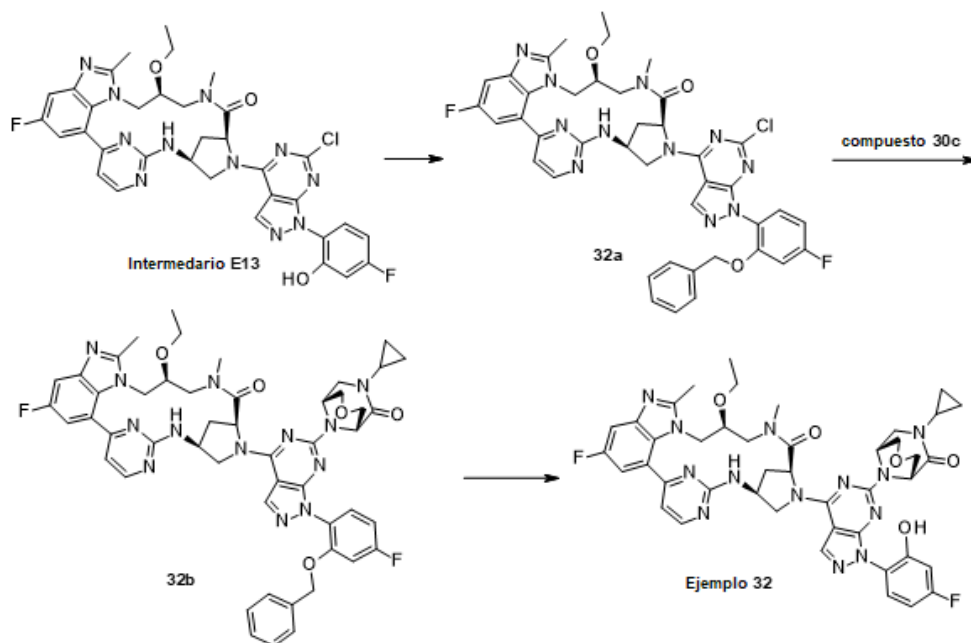
mmol) y CsF (9,3 mg, 0,03 mmol) en DMSO (1 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,04 mmol). Después de agitar la mezcla a 120 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **31** (1,65 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 832. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 - 7,49 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,65 (m, 2H), 6,10 - 5,71 (m, 1H), 5,50 - 5,18 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 6,1, 11,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 9,1, 15,0 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 3H), 3,04 - 3,01 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 3H), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 3H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 2H), 1,41 - 1,21 (m, 1H), 0,82 - 0,60 (m, 3H), 0,59 - 0,41 (m, 1H).

Ejemplo 32

(1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-10-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-6-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-

5 heptaen-12-ona (compuesto **32a**)

A una solución de intermediario **E13** (200 mg, 0,28 mmol) y carbonato de sodio (59 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 ml) se agregó cloruro de bencilo (88 mg, 0,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h, luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **32a** (180 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺: 806.

Etapas 2: preparación de (1*R*,5*R*)-9-[1-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-

heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-

15 heptaen-10-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-7-ciclopropil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona (compuesto **32b**)

A una solución de compuesto **32a** (90 mg, 0,1 mmol), compuesto **30c** (71 mg, 0,4 mmol), carbonato de cesio (73 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPentCl o-picolina (47 mg, 0,06 mmol), luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en N₂. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto **32b** (56 mg) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺: 952.

Etapa 3: preparación de (1*R*,5*R*)-7-ciclopropil-9-[4-[(8*S*,11*S*,15*R*)-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-12-oxo-5,7,10,13,17,19,26-

heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-

heptaen-10-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]-3-oxa-7,9-

5 diazabicciclo[3.3.1]nonan-6-ona (ejemplo 32)

A una solución de compuesto **32b** (55 mg, 0,06 mmol) en 2-propanol (1 ml) y THF (1 ml) se agregó Pd/C (49 mg) en N₂. La mezcla se desgasificó y se purgó con H₂ (1500 ml, globo) 3 veces. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 3 h en H₂, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC

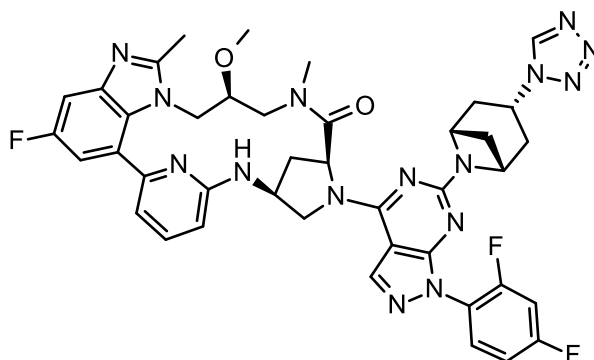
10 preparativa para obtener el ejemplo **32** (26 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 862. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,86 - 6,67 (m, 2H), 6,02 - 5,74 (m, 1H), 5,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,68 (m, 4H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,90 - 3,64 (m, 3H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 3H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 2,88
15 - 2,77 (m, 4H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 0,93 - 0,71 (m, 3H), 0,70 - 0,62 (m, 3H), 0,58 - 0,49 (m, 1H).

Ejemplo 33

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-1-il)-6-

azabicciclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-

20 **dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona**



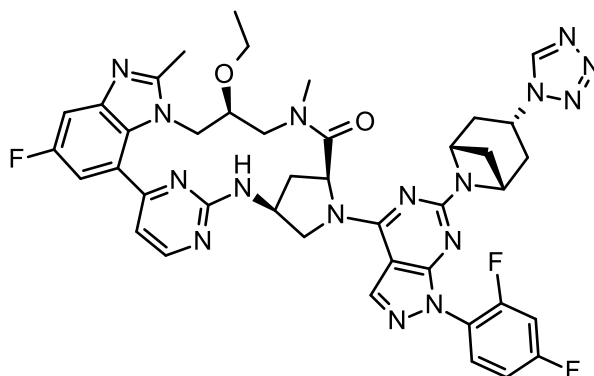
El ejemplo **33** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **27** usando el intermediario **E9** en lugar del intermediario **E8** y el compuesto **28b** en lugar del compuesto **27g**. El ejemplo **33** (35 mg) se obtuvo como un polvo blanco. LCMS (M+H)⁺:

25 832. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 3H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,18 - 6,07 (m, 1H), 5,57 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 - 5,41 (m, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 2,88 - 2,71

(m, 4H), 2,70 - 2,42 (m, 6H), 1,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 34

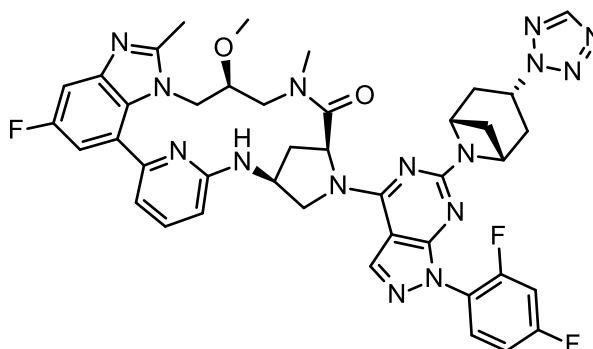
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El ejemplo **34** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **27** usando el intermediario **E7** en lugar del intermediario **E8** y el compuesto **28b** en lugar del compuesto **27g**. El ejemplo **34** (20 mg) se obtuvo como polvo blanco, LCMS ($M+H$)⁺: 847. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,88 - 8,76 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 3H), 5,83 (dd, $J = 3,4, 14,4$ Hz, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 5,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 4H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 13,1$ Hz, 6H), 2,79 - 2,39 (m, 11H), 1,85 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 0,61 - 0,56 (m, 1H), 0,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 35

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

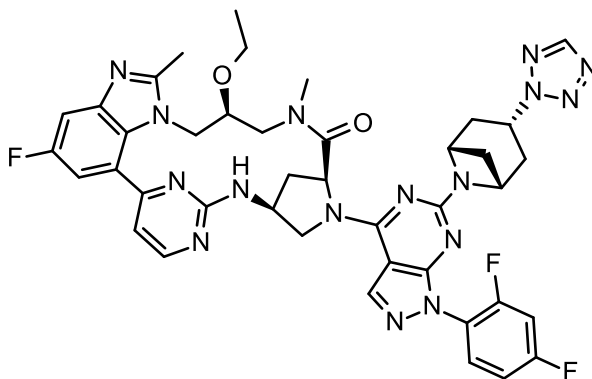


El ejemplo **35** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **27** usando el

intermediario **E9** en lugar del intermediario **E8**. El ejemplo **35** (35 mg) se obtuvo como polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 832. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,66 - 8,56 (m, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,27 - 7,13 (m, 3H), 6,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,25 - 6,09 (m, 1H), 5,78 - 5,61 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,58 (m, 1H), 4,48 - 4,15 (m, 5H), 3,71 - 3,47 (m, 1H), 3,16 - 2,85 (m, 13H), 2,71 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 4H), 1,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 36

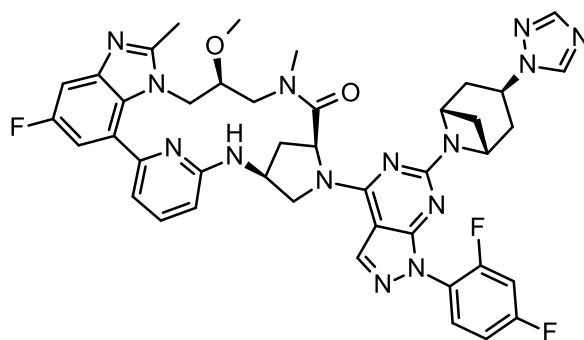
(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*endo*-(tetrazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



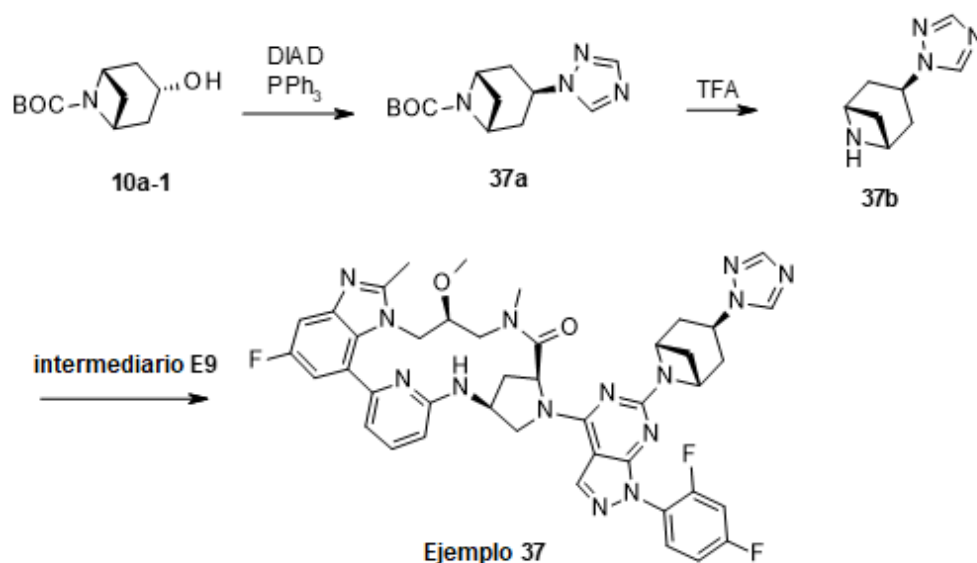
El ejemplo **36** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **27** usando el intermediario **E7** en lugar del intermediario **E8**. El ejemplo **36** (16 mg) se obtuvo como polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 847. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,67 - 8,58 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,75 - 7,52 (m, 3H), 7,28 - 7,12 (m, 3H), 5,96 - 5,63 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 3,02 - 2,96 (m, 5H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 3H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 0,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 37

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: preparación de *ter*-butil 3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (compuesto 37a)

5 A una mezcla de compuesto **10a-1** (500 mg, 2,34 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (319 mg, 4,69 mmol) y Ph_3P (1,23 g, 4,69 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó DIAD(948 mg, 4,69 mmol) lentamente a temperatura ambiente en N_2 , luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó
10 mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **37a** (300 mg) como un aceite incoloro. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 265. La estructura del compuesto **37a** se confirmó mediante RMN en 2 D.

Etapa 2: preparación de 3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (compuesto 37b)

15 Una mezcla de compuesto **37a** (200 mg, 0,76 mmol) y TFA (1 ml) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto **37b** (100 mg) como un aceite amarillo. LCMS

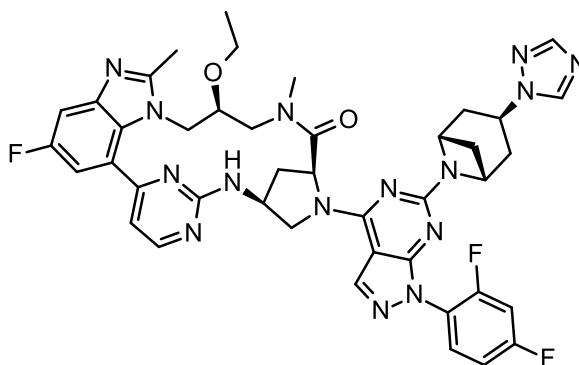
(M+H)⁺: 165.

Etapa 3: preparación de (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-22-fluoro-15-metoxi-13,18-dimetil-7,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona

Una mezcla de intermediario **E9** (100 mg, 0,14 mmol), compuesto **37b** (80 mg, 0,28 mmol), fluoruro de cesio (65 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (184 mg, 1,42 mmol) en sulfóxido de dimetilo (4 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas, luego, la reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ejemplo **37** (12 mg) como polvo blanco. LCMS (M+H)⁺: 831. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (br dd, *J* = 4,4, 15,5 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 5H), 4,27 - 4,09 (m, 3H), 3,97 - 3,82 (m, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 5H), 2,76 - 2,61 (m, 6H), 2,50 - 2,32 (m, 3H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 38

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[1-(2,4-difluorofenil)-6-[3-*exo*-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,26-heptazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(24),2,4,6(26),18,20,22-heptaen-12-ona

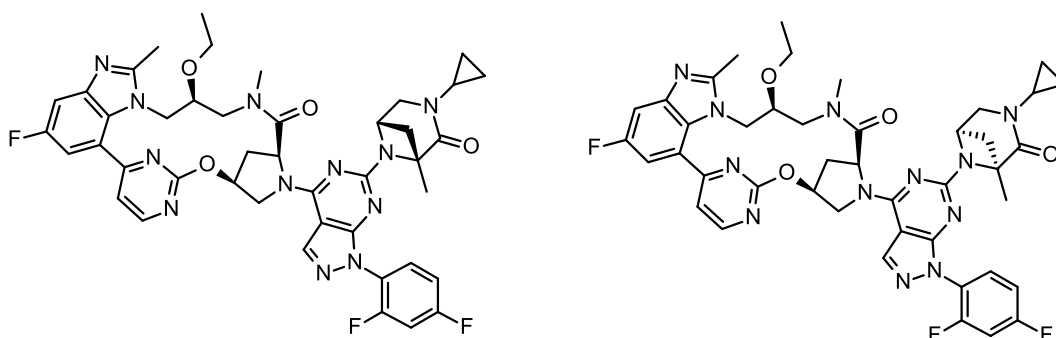


El ejemplo **38** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **37** usando el intermediario **E7** en lugar del intermediario **E9**. El ejemplo **38** (32 mg) se obtuvo como polvo blanco, LCMS (M+H)⁺: 846. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,60 - 8,47 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 1H), 7,78 - 7,58 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,5, 10,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 2H), 5,70 - 5,55 (m, 1H), 5,50 - 5,27 (m, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,59 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,68 - 3,51 (m, 1H), 3,31 - 2,90 (m, 6H), 2,89 - 2,44 (m, 9H), 2,26 - 2,11 (m,

2H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 0,64 - 0,50 (m, 3H).

Ejemplos 39A y 39B

(8S,11S,15R)-10-[6-[(1R,5S)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.12,6.18,11.020,24]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8S,11S,15R)-10-[6-[(1S,5R)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.12,6.18,11.020,24]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

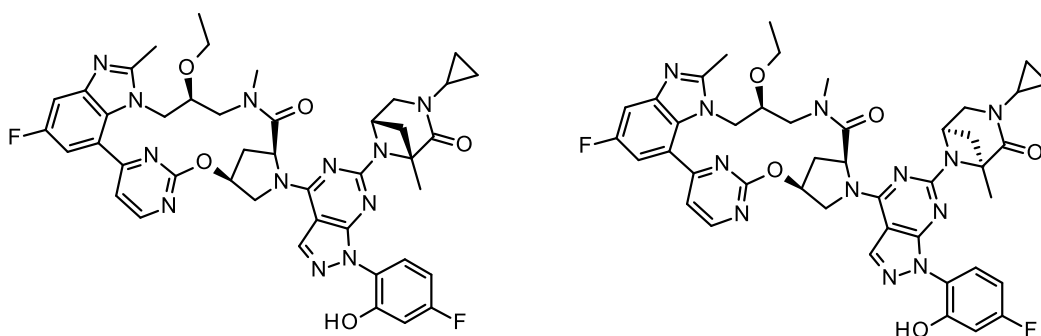


El ejemplo **39A** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **29A** usando el intermediario **E8** en lugar del intermediario **E10**. Ejemplo **39A** (43 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,74 - 8,63 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,17 - 6,95 (m, 2H), 6,08 - 5,85 (m, 1H), 5,72 - 5,47 (m, 1H), 5,23 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 3H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 3H), 2,78 - 2,63 (m, 5H), 2,62 - 2,52 (m, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,44 (m, 3H), 1,17 - 1,08 (m, 1H), 0,61 - 0,34 (m, 5H), 0,11 - 0,04 (m, 1H).

El ejemplo **39B** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **29B** usando el intermediario **E8** en lugar del intermediario **E10**. El ejemplo **39B** (24 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,80 - 8,74 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 4H), 7,21 - 7,06 (m, 2H), 6,05 - 5,92 (m, 1H), 5,77 (br d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,33 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 3H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 3H), 2,82 - 2,57 (m, 8H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 3H), 0,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 5H), 0,13 - -0,04 (m, 2H).

Ejemplos 40A y 40B

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-22-fluoro-13,18-dimetil-7-oxa-5,10,13,17,19,26-hexazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona

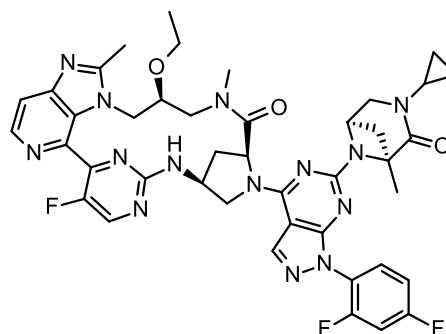
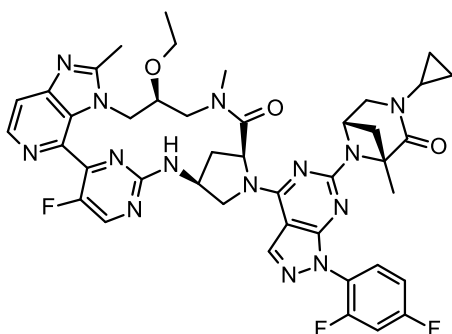


El ejemplo **40A** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **32** usando el intermediario **E2** en lugar del intermediario **E13** y el compuesto **29p** en lugar del compuesto **20f**. Ejemplo **40A** (11 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 847. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 6,63 - 6,48 (m, 2H), 6,02 - 5,77 (m, 1H), 5,66 - 5,45 (m, 1H), 5,23 - 5,01 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,59 (m, 5H), 2,56 - 2,47 (m, 3H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,56 - 0,30 (m, 5H), 0,06 - 0,05 (m, 1H).

El ejemplo **40B** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **32** usando el intermediario **E2** en lugar del intermediario **E13** y el compuesto **29q** en lugar del compuesto **20f**. Ejemplo **40B** (6 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 847. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,71 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,43 - 7,26 (m, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 2H), 5,98 - 5,88 (m, 1H), 5,74 - 5,63 (m, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,29 (br d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 4H), 2,77 - 2,63 (m, 5H), 2,61 - 2,51 (m, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 1,16 - 1,08 (m, 1H), 0,57 - 0,36 (m, 5H), 0,06 - 0,05 (m, 1H).

Ejemplos 41A y 41B

(8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*R*,5*S*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-3-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona y (8*S*,11*S*,15*R*)-10-[6-[(1*S*,5*R*)-3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il]-1-(2,4-difluorofenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-15-etoxi-3-fluoro-13,18-dimetil-5,7,10,13,17,19,23,26-octazapentaciclo[15.6.1.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{20,24}]hexacosa-1(23),2(26),3,5,18,20(24),21-heptaen-12-ona



El ejemplo **41A** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **8** usando el compuesto **C12-e** en lugar del compuesto **C7-e** y el compuesto **29p** en lugar del compuesto **1a-2**. Ejemplo **41A** (31 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,60 - 8,50 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 5,55 - 5,44 (m, 1H), 5,30 - 5,17 (m, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 3H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,13 - 2,97 (m, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,74 - 2,57 (m, 5H), 2,48 - 2,35 (m, 3H), 1,79 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,17 - 1,06 (m, 1H), 0,76 - 0,44 (m, 5H), 0,15 - 0,07 (m, 1H).

El ejemplo **41B** se preparó de manera análoga a la preparación del ejemplo **8** usando el compuesto **C12-e** en lugar del compuesto **C7-e** y el compuesto **29q** en lugar del compuesto **1a-2**. Ejemplo **41B** (14 mg) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: 849. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 5,25 - 5,07 (m, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,39 (br d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 3H), 3,84 - 3,63 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 5H), 2,41 - 2,27 (m, 3H), 1,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 3H), 1,24 - 1,08 (m, 1H), 0,61 - 0,40 (m, 5H), 0,11 - 0,06 (m, 1H).

Ejemplo 42

Ensayo TR-FRET basado en placa de microlitros para aglutinantes de STING

Este es el ensayo de unión a la competencia para evaluar la potencia de los compuestos con respecto al dominio del extremo C (CTD) y el dominio de unión al ligando del estimulador humano de genes interferón (STING). Para el ensayo se usó la proteína recombinante STING (139-379, Q86WV6, <http://www.uniprot.org/uniprot>) (en 20 mM de Tris, 150 mM de NaCl, pH de 8,0 y expresión en *Escherichia coli* (*E. coli*) BL21 (DE3)) con una etiqueta flag del extremo C. Cuando la sonda del sitio activo etiquetada con Alexa-488 (ver la patente WO2017/175156 A1) se une a STING (139-379), acepta la emisión de 485 nm de Tb-M2-Flag-STING y da como resultado un aumento en la fluorescencia a 520 nm. Los compuestos que compiten por el sitio de unión a la sonda reducirán 520 nm de señal. El ensayo se ejecutó en proxiplate-384 plus (PerkinElmer, cat: 60150300) que contenía 2,5 nM de STING, 2,5 nM de M2-Tb (Cisbio, 61FG2TLA, lote: 17A) y 250 nM de sonda Alexa488. Las placas se centrifugaron durante 1 min a 1000 rpm, se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente y, luego se midió la emisión de fluorescencia dual a 520 nM / 485 nM tras 320 nm de excitación láser en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer). El efecto de los compuestos sobre la unión a STING se detecta al medir la fluorescencia radiométrica de FRET resuelta en el tiempo. El porcentaje de inhibición de cada concentración de compuesto se calcula en función de sus cambios de eficacia de TR-FRET con respecto al cambio de TR-FRET causado por el control positivo 2'3'cGAMP (Sigma, cat: SML1229).

Tabla 1. Los resultados de prueba en el ensayo TR-FRET

Ejemplo N.º	FRET_IC50 (nM)	Ejemplo N.º	FRET_IC50 (nM)	Ejemplo N.º	FRET_IC50 (nM)
1	0,9	17B	1,8	27	2,0
2	0,6	18A	2,5	28	1,1
3	1,1	18B	1,3	29A	1,0
4	1,4	19A	1,9	29B	6,5
5	1,1	19B	1,1	30	2,2
6	0,8	20A	2,2	31	2,8
7	0,9	20B	2,0	32	2,0
8	0,8	21A	2,0	33	2,1
9	1,1	21B	2,7	34	2,4
10	2,3	22A	1,3	35	2,1
11	2,7	22B	1,2	36	5,1
12	1,5	23A	2,4	37	2,6
13	2,6	23B	1,6	38	2,1
14	3,3	24A	1,6	39A	0,6
15	3,5	24B	0,9	40A	0,8
16	4,5	25A	0,5	41A	0,7
17A	1,9	25B	1,0		

Ejemplo 43

5 Ensayo de gen indicador Lucia THP1-Dual

Este es el ensayo indicador celular para evaluar el antagonismo de los compuestos con respecto a la vía del factor regulador del interferón (IRF) en células THP1-Dual™ (InvivoGen, cat.: thpd-nfis). Las células THP1-Dual™ derivaron de la línea celular monocítica humana THP-1 mediante integración estable del gen luciferasa Lucia, un nuevo gen indicador de luciferasa secretado, bajo el control de un promotor mínimo de ISG54 (gen estimulado por interferón) en conjunto con cinco elementos de respuesta estimulados por interferón (IFN). Como resultado, las células THP1-Dual™ permiten el estudio de la vía de IRF, al evaluar la actividad de luciferasa Lucia. La proteína luciferasa Lucia se mide fácilmente en el sobrenadante de cultivo celular cuando se usa QUANTI-Luc™ (InvivoGen, cat.: rep-qicg-500). Se usó 2'3'cGAMP o baculovirus (un virus de ADN bicatenario, adquirido de Genescript, virus de reserva del virus vector pCMV-Dest generación P2 BV, medio Sf-900 II con 5 % de FBS, lote C9835DK230-2/P4DL001)

como estimulador para inducir la activación de la vía de IRF. Después de que las células THP1-Dual™ se coincubaran con el compuesto durante 20-24 h, el antagonismo de los compuestos con respecto a la vía de IRF y la toxicidad celular se evaluaron al medir la luminiscencia y OD 450 en un lector de placas Envision. El día del experimento, se dispensaron 25 µl de medio de prueba (RPMI 1640, 2 mM de L-glutamina, 25 mM de HEPES, 10 % de suero fetal bovino inactivado con calor) en una placa blanca de 384 cavidades (Grenier, cat.: 781098). Se agregaron 24 µl de estimulador (concentración final de 20 µM de 2'3'cGAMP, o concentración final de 10 MOI de virus baculovirus) antes de transferir 6 µl de solución del compuesto por cavidad (1 % de DMSO final) mediante Agilent Bravo. Luego, se agregaron 30 µl de suspensión celular (~33.000 células, 1,1x10⁶ células/ml) por cavidad inmediatamente mediante dispensador Thermo Multidrop Combi para incubación 20-24 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Al final de la incubación, se transfirieron 10 µl de sobrenadante celular a una placa proxiplate 384-plus para detección de IRF, y luego se agregaron 10 µl de solución QUANTI-Luc™ Gold a la placa que tuvo lugar con la medición inmediatamente. Para detectar la viabilidad celular, se agregaron 30 µl de la solución de trabajo CCK-8 (Dojindo Molecular Technologies, cat.: CK04-20) a la placa celular, que se incubó durante 2 h en la incubadora para medir la absorbancia a 450 nm usando Envision.

Tabla 2. Los resultados de prueba en el ensayo celular de THP1

Ejemplo N.º	THP1_IC50 (nM)	Ejemplo N.º	THP1_IC50 (nM)	Ejemplo N.º	THP1_IC50 (nM)
Ref 1	964,8	16	8,2	28	8,0
1	11,5	17A	3,8	29A	2,5
2	11,8	17B	14,4	30	3
3	15,5	18B	6,8	31	5,9
4	21,9	19B	5,9	32	3,2
5	13,2	20A	28,9	33	1,5
6	18,3	20B	7,2	34	2,6
7	23,9	21A	1,7	35	1,7
8	33,1	21B	9,9	36	4
9	7,8	22A	18,2	37	5,4
10	6	22B	4,7	38	10,8
11	4,9	23A	4,2	39A	1,6
12	6	23B	0,7	40A	3,5
13	4,5	24B	5,5	41A	10,6
14	12,2	25A	8,3		
15	13,7	27	9,8		

Ejemplo 44

5 Estudio de farmacocinética de dosis única (PK) en ratones hembra BALB/c

El objetivo de este estudio fue determinar la farmacocinética de compuestos seleccionados luego de la administración única por bolo intravenoso o administración única oral por sonda nasogástrica en ratones macho C57BL/6J. Brevemente, dos grupos de ratones macho C57BL/6J (disponibles en Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd) (N=3/grupo) se trataron con una dosis única de compuesto por vía intravenosa a 1 mg/kg (IV) u oral a 10 mg/kg (PO). Las muestras de sangre se recolectaron a los 5 min (solo por IV), 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h después de la dosis. Las muestras de sangre en tubos comerciales EDTA-K2 se procesarán para plasma mediante centrifugación a aproximadamente 4 °C, 3,200 g durante 10 min. Se recolectará el plasma respectivamente y se transferirá a una placa de 96 cavidades etiquetada previamente o tubos de polipropileno, se congelarán rápidamente en hielo seco y se mantendrán a -60 °C o menos hasta el análisis mediante LC-MS/MS. La concentración de compuesto en muestras de plasma se determinó usando el método LC-MS/MS. Los parámetros

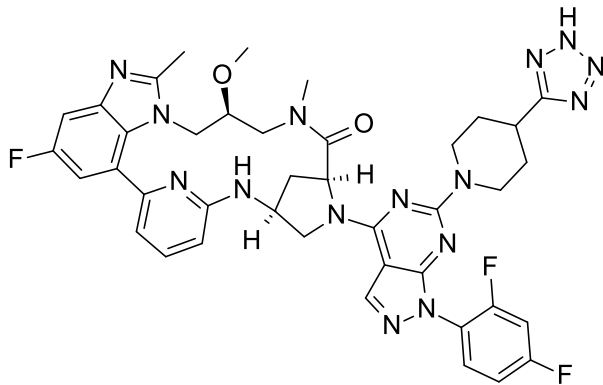
farmacocinéticos se calcularon mediante análisis no compartimental.

Los compuestos 9 y 10 mostraron alta biodisponibilidad oral (132 % y 204 %), mientras que los ref. 1-3 mostraron biodisponibilidad oral poco significativa (0, 0 y 6 %). Los compuestos 9 y 10 mostraron una mejora de $C_{\text{máx}}$ de al menos 11 veces y de $AUC_{\text{o-último}}$ de al menos 15 veces en la exposición oral en comparación con los ref. 1-3. Los compuestos 9 y 10 exhibieron biodisponibilidad oral y exposición oral significativamente mejores que los ref. 1-3.

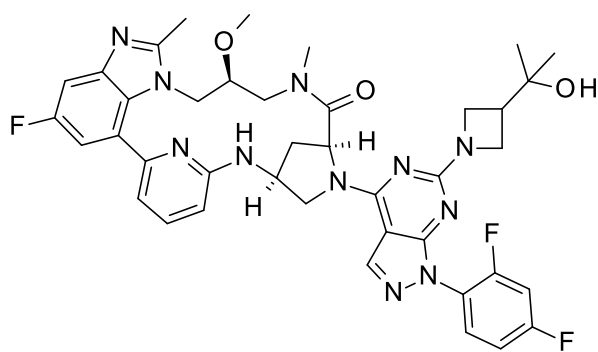
Tabla 3. Resultados PK para los compuestos de la presente invención

Ejemplo N.º	PO $C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	PO $AUC_{\text{o-último}}$ (h×ng/ml)	IV CL (ml/min/kg)	IV T1/2 (h)	F (%)
Ref. 1	<1	0	124	0,64	0
Ref. 2	182	452	22,2	0,59	0
Ref. 3	<1	0	72,7	0,40	6
9	2039	7033	29,4	1,68	132
10	2482	14364	23,5	1,21	204

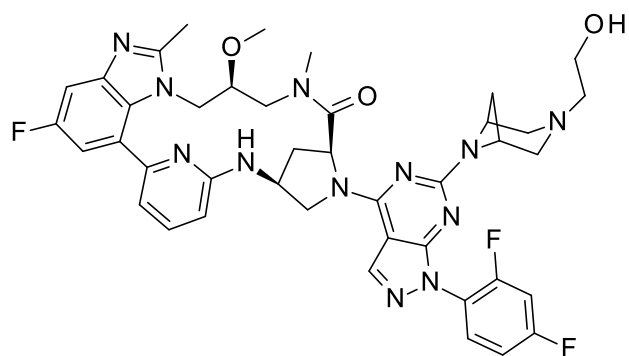
Los siguientes compuestos (divulgados en WO2023148129 como el ejemplo 516, 486 y 613 respectivamente) se seleccionaron como los compuestos de referencia para la presente invención.



Ref. 1: WO2023148129, ejemplo 516



Ref. 2: WO2023148129, ejemplo 486



Ref. 3: WO2023148129, ejemplo 613.