

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 087**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2017 PCT/US2017/055983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2018 WO18071447**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2017 E 17787843 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3523301**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos como inhibidores de la cinasa RET**

30 Prioridad:

10.10.2016 US 201662406252 P

18.01.2017 US 201762447850 P

27.04.2017 US 201762491164 P

06.09.2017 US 201762554817 P

29.09.2017 US 201762566093 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
10.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ANDREWS, STEVEN W.;
ARONOW, SEAN;
BLAKE, JAMES F.;
BRANDHUBER, BARBARA J.;
COOK, ADAM;
HAAS, JULIA;
JIANG, YUTONG;
KOLAKOWSKI, GABRIELLE R.;
MCFADDIN, ELIZABETH A.;
MCKENNEY, MEGAN L.;
MCNULTY, OREN T.;
METCALF, ANDREW T.;
MORENO, DAVID A.;
TANG, TONY P. y
REN, LI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 805 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos como inhibidores de la cinasa RET

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales de los Estados Unidos n.º de serie septiembre 62/566.093, presentada el 29 de septiembre de 2017; 62/554.817, presentada el 6 de septiembre de 2017; 62/491.164, presentada el 27 de abril de 2017; 62/447.850, presentada el 18 de enero de 2017; y 62/406.252, presentada el 10 de octubre de 2016.

Antecedentes

- 10 La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos que presentan inhibición de la cinasa Reorganizada durante la Transfección (RET), composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, procedimientos para preparar los compuestos y el uso de los compuestos en terapia. Más en particular, se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades que pueden tratarse con un inhibidor de cinasa RET, incluyendo enfermedades y trastornos asociados con RET.

- 15 RET es un receptor de un solo dominio transmembrana que pertenece a la superfamilia de tirosina cinasa que es necesario para el desarrollo, maduración y mantenimiento normales de varios tejidos y tipos celulares (Mulligan, L. M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186). La parte extracelular de la cinasa RET contiene cuatro repeticiones de tipo cadherina dependientes de calcio implicadas en la unión del ligando y una región rica en cisteína yuxtamembrana necesaria para el plegamiento correcto del dominio extracelular de RET, mientras que la parte citoplasmática del receptor incluye dos subdominios de tirosina cinasa.

- 20 La señalización de RET está mediada por la unión de un grupo de proteínas solubles de los ligandos de la familia del factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF) (GFL), que también incluye neurturina (NTRN), artemina (ARTN) y persefina (PSPN) (Arighi y col., Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16, 441-67). A diferencia de otros receptores de tirosina cinasas, RET no se une directamente a los GFL y requiere un correceptor adicional: es decir, uno de los cuatro miembros de la familia del receptor a de la familia GDNF (GFR α), que están unidos a la superficie celular por un enlace de glucosilfosfatidilinositol. Los miembros de la familia GFL y GFR α forman complejos binarios que a su vez se unen a RET y la reclutan en subdominios de membrana ricos en colesterol, que se conocen como balsas lipídicas, en los que se produce señalización de RET.

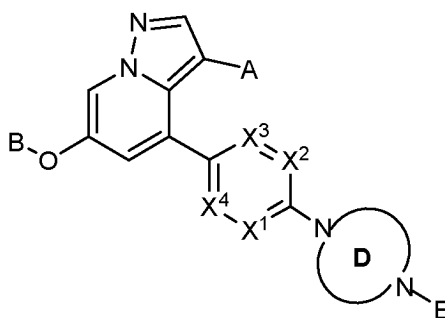
- 25 Tras la unión del complejo de ligando-correceptor, la dimerización de RET y la autofosforilación en restos intracelulares de tirosina reclutan proteínas adaptadoras y señalizadoras para estimular múltiples rutas corriente abajo. La unión de la proteína adaptadora a estos sitios de acoplamiento conduce a la activación de las rutas de señalización de Ras-MAPK y PI3K-Akt/mTOR o al reclutamiento de la familia CBL de ubiquitina ligasas que actúa en la regulación negativa de RET de las funciones mediadas por RET.

- 30 La expresión y/o actividad aberrante de RET se ha demostrado en diferentes tipos de cáncer y en trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable (SII). El documento US 2012/0277247 se dirige a compuestos de pirazolopiridina, desvelados como inhibidores de JAK para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias.

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos son inhibidores de la cinasa RET y son útiles para tratar enfermedades proliferativas, incluyendo cánceres.

- 40 Por consiguiente, se proporciona en el presente documento un compuesto de la Fórmula I:



I

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A, B, X¹, X², X³, X⁴ y el Anillo D son como se

definen en el presente documento.

También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento para su uso en terapia.

- 10 También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer y/o en la inhibición de la metástasis asociada con un cáncer en particular.

- 15 También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (a) determinar si el cáncer está asociado con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., un cáncer asociado a RET); y (b) si se determina que el cáncer está asociado con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., un cáncer asociado a RET), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

- 20 También se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer (p. ej., un cáncer asociado a RET, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET) en un paciente que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional y (c) opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto de fórmula I o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional se formulan como composiciones o dosificaciones separadas para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en el que las cantidades del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente terapéutico adicional son juntos eficaces en el tratamiento del cáncer. También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende dicha combinación. También se proporciona en el presente documento el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. También se proporciona en el presente documento un paquete o producto comercial que comprende dicha una combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y para un procedimiento de tratamiento de cáncer a un paciente que lo necesite.

- 35 También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un individuo con un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que aumentan la resistencia del cáncer a un primer inhibidor de RET (p. ej., una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E, y/o una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4), que incluyen administrar un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después de la administración de otro fármaco antineoplásico (p. ej., un segundo inhibidor de la cinasa RET).

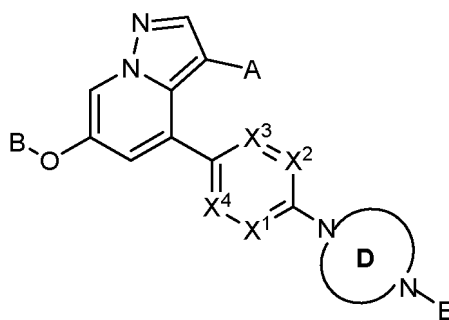
- 40 También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un individuo con un cáncer asociado a RET que incluye administrar un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después de la administración de otro fármaco antineoplásico (p. ej., un primer inhibidor de la cinasa RET).

- 45 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Se describen en el presente documento procedimientos y materiales para su uso en la presente invención; también se pueden usar otros procedimientos y materiales adecuados conocidos en la técnica.

- 50 Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y figuras, y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Se proporciona en el presente documento un compuesto de la Fórmula I:



I

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CF, CCH₃ o N, en el que cero, uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;
A es H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, ciclopropilo, -CH₂CN o -CH(CN)CH₃;
B es

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (c) hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o un anillo cicloalquilideno C3-C6,
- (d) dihidroxialquil C3-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
- (e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (f) (R¹R²N)alquil C1-C6- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH y en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);
- (g) hetAr¹alquil C1-C3-, en el que hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 independientemente seleccionados;
- (h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
- (i) (hetCyc^a)alquil C1-C3-,
- (j) hetCyc^a-,
- (k) cicloalquil C3-C6-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
- (l) (alquil C1-C4)C(=O)O-alquil C1-C6-, en el que cada una de las porciones alquilo C1-C4 y alquilo C1-C6 está opcional e independientemente sustituido con 1-3 fluoros, o
- (m) (R¹R²N)C(=O)alquil C1-C6-, en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

hetCyc^a- es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y flúor, o en el que hetCyc^a está sustituido con oxo;

el Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, (ii) un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico, de 7-11 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (iv) un anillo heterocíclico, condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo;

E es

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (d) (alquil C1-C6)C(=O)-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en el que R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,
- (e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
- (g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, OH y (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3

heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O,

(h) Ar¹alquil C1-C6-,

(i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂-, en el que cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6,

(j) hetAr²alquil C1-C6-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6,

(l) hetAr²C(=O)-,

(m) hetCyc¹C(=O)-,

(n) hetCyc¹alquil C1-C6-,

(o) R³R⁴NC(=O)-,

(p) Ar¹N(R³)C(=O)-,

(q) hetAr²N(R³)C(=O)-,

(r) (alquil C1-C6)SO₂-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(s) Ar¹SO₂-,

(t) hetAr²SO₂-,

(u) N-(alquil C1-C6)piridinonilo,

(v) Ar¹C(=O)-;

(w) Ar¹O-C(=O)-,

(x) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)C(=O)-,

(y) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)SO₂-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(z) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-,

(aa) hetCyc¹-O-C(=O)-,

(bb) hetCyc¹CH₂C(=O)-,

(cc) hetAr², o

(dd) cicloalquilo C3-C6;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H, alquilo C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- en el que R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y (hetAr^a)alquil C1-C6- en el que hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, o Ar¹ es un anillo fenilo condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S o un anillo heteroarilo, bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en el que hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- y cicloalquilo C3-C6;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico, saturado, de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C1-C6 y halógeno;

R³ es H o alquilo C1-C6; y

R⁴ es alquilo C1-C6.

Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, el grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, metoxietilo comprende una cadena principal etilo con un sustituyente metoxi.

El término "halógeno" significa -F (a veces denominados en el presente documento como "fluoro" o "fluoros"), -Cl, -Br y -I.

Las expresiones "alquilo C1-C3", "alquilo C1-C6", "alquilo C2-C6" y "alquilo C3-C6" como se usa en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburos monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a tres, uno a seis, dos a seis o tres a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

La expresión "alcoxi C1-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alcoxi monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado de uno a seis átomos de carbono, en el que el radical es un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y *terc*-butoxi.

Las expresiones "(alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-" y "(alcoxi C1-C6)alquil C2-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales monovalentes, de cadena lineal o ramificada, saturados de uno a seis átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido

con un grupo (alcoxi C1-C6) como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoximetilo (CH_3OCH_2-) y metoxietilo ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

Las expresiones "hidroxialquil C1-C6-" e "hidroxialquil C2-C6-" como se usan en el presente documento se refieren a radicales alquilo monovalentes, de cadena lineal o ramificada, saturados de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo.

La expresión "dihidroxialquil C3-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado de tres a seis átomos de carbono, en el que dos de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxilo.

Las expresiones "(R¹R²N)alquil C1-C6-" y "(R¹R²N)alquil C2-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6 o C2-C6, respectivamente, como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo R¹R²N-, en el que R¹ y R² son como se definen en el presente documento.

La expresión "hetAr¹alquil C1-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6 como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetAr¹, en el que hetAr¹ es como se define en el presente documento.

La expresión "cicloalquilo C3-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Las expresiones "(cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-" y "(cicloalquil C3-C6)alquil C1-C6-" como se usan en el presente documento se refieren a un radical alquilo C1-C3 o radical C1-C6, respectivamente, como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un anillo cicloalquilo C3-C6 como se define en el presente documento.

La expresión "anillo cicloalquilideno C3-C6", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico divalente de tres a seis carbonos. El sufijo "ilidina" se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un hidrocarburo saturado mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono.

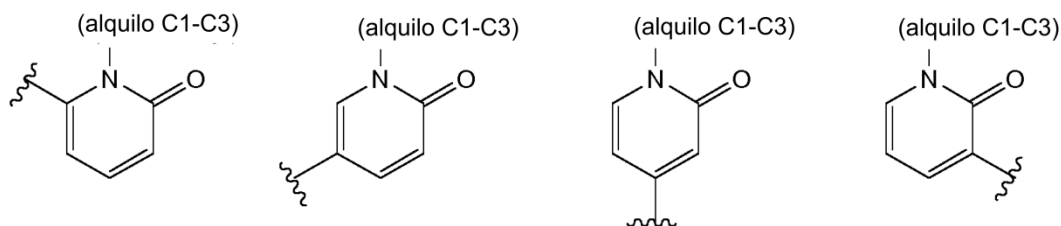
La expresión "(hetCyc^a)alquil C1-C3-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C3 como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetCyc^a, en el que hetCyc^a es como se define en el presente documento.

La expresión "Ar¹alquil C1-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6 como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo Ar¹, en el que Ar¹ es como se define en el presente documento.

La expresión "hetAr²alquil C1-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6 como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetAr², en el que hetAr² es como se define en el presente documento.

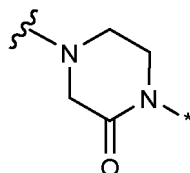
La expresión "hetCyc¹alquil C1-C6-", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C1-C6 como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetCyc¹, en el que hetCyc¹ es como se define en el presente documento.

La expresión "N-(alquil C1-C6)piridinonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo piridin-2(1H)-ona en el que el átomo de nitrógeno del anillo está sustituido con un sustituyente alquilo C1-C6, y en el que el radical puede estar en cualquiera de los átomos de carbono del anillo distintos del carbono que lleva el grupo oxo. Los ejemplos incluyen las estructuras:



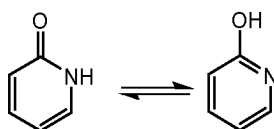
El término "heteroespirocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene dos anillos unidos por un enlace espirocíclico a través de un átomo de carbono, en el que cada anillo tiene de 4 a 6 átomos en el anillo (con un átomo de carbono del anillo que es común a ambos anillos) y en el que dos de los átomos del anillo son átomos de nitrógeno.

El término "oxo" o "grupo oxo" como se usa en el presente documento significa un oxígeno que está doblemente unido a un átomo de carbono, es decir, =O. Por ejemplo, en una realización cuando se refiere al Anillo D, un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo puede ser, por ejemplo, un anillo de piperazinilo que está sustituido con un grupo oxo (por ejemplo, un anillo de piperazinonilo), que puede estar representado por la estructura:



El término "compuesto" como se usa en el presente documento pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representados. Los compuestos identificados por nombre o estructura en el presente documento como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido, y debe entenderse que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden representarse como tautómeros diferentes, y cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, la denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero. Las tautomerizaciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, tautomerizaciones ceto a enol, amida a imida; lactama a lactima; enamina a imina; y enamina a enamina (una diferente). Un ejemplo específico de tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-2-ol y piridin-2(1H)-ona, por ejemplo:



Se apreciará que ciertos compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros, una mezcla racémica o en una forma enantioméricamente pura.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3 . En determinadas realizaciones, cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es CH.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3 o N, en la que uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y el resto son independientemente CH, CF o CCH_3 . En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH o CF. En determinadas realizaciones, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En determinadas realizaciones, X^1 es N, X^2 es CF, y X^3 y X^4 son CH.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3 o N, en la que dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son N. En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son independientemente CH, CF o CCH_3 . En una realización, X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH. En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 y X^2 son N y X^3 y X^4 son independientemente CH o CF. En ciertas realizaciones de Fórmula I, X^1 y X^2 son N y X^3 y X^4 son CH.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es H.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es Cl.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es CN.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es CH_3 .

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es CH_3CH_2 .

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es $-CH_2CN$.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, A es $-CH(CN)CH_3$.

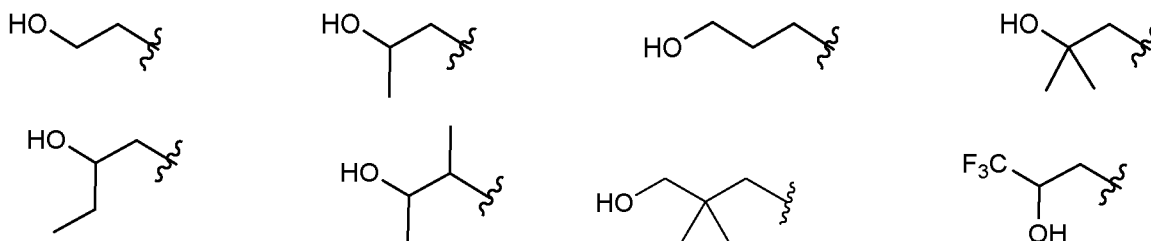
En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. Ejemplos no

limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, difluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o un anillo cicloalquilideno C3-C6. En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

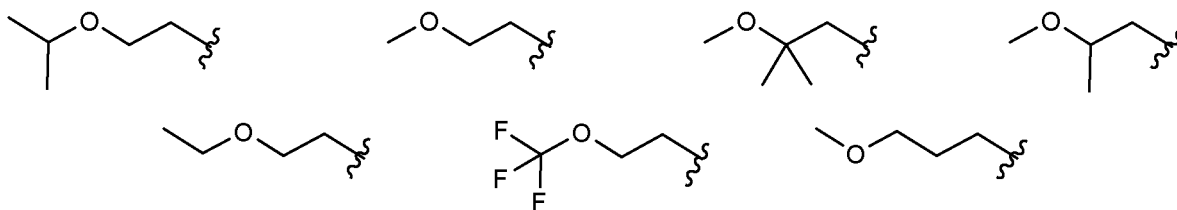
5



En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es dihidroxialquil C3-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es dihidroxialquil C3-C6-. Un ejemplo no limitante incluye 2,3-dihidroxipropilo.

10

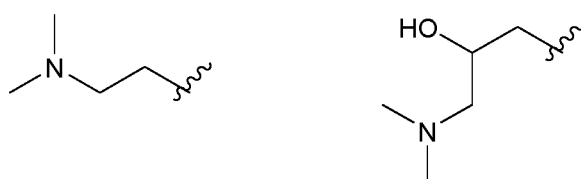
En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (alcoxi C1-C6)alquil C2-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



15

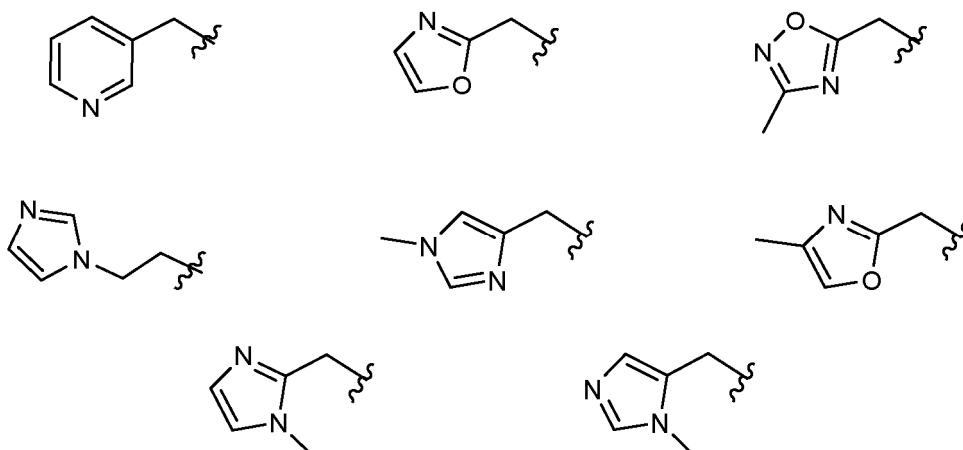
En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (R¹R²N)alquil C1-C6-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH y R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (R¹R²N)alquil C1-C6-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH y R¹ y R² son independientemente H o alquilo C2-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (R¹R²N)alquil C1-C6- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH y R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sustituyentes alquilo C1-C6. Ejemplos no limitantes cuando B es (R¹R²N)alquil C1-C6- incluyen las estructuras

20

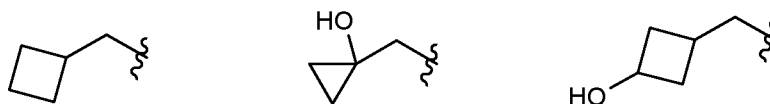


En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es hetAr¹alquil C1-C3-, en el que hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 independientemente seleccionados. En determinadas realizaciones, hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre N y O y está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. Los ejemplos no limitantes de hetAr¹alquil C1-C3- incluyen las estructuras:

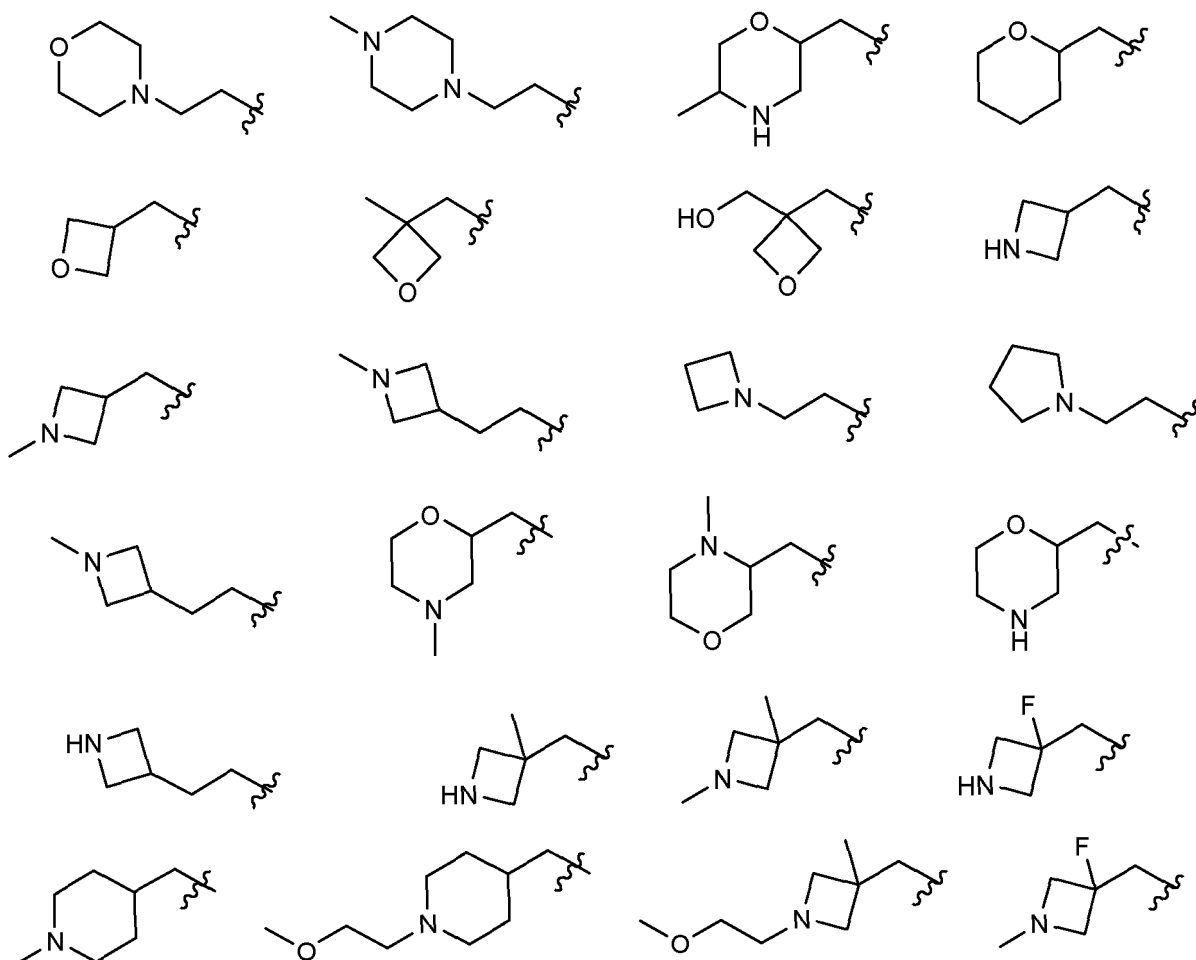
25

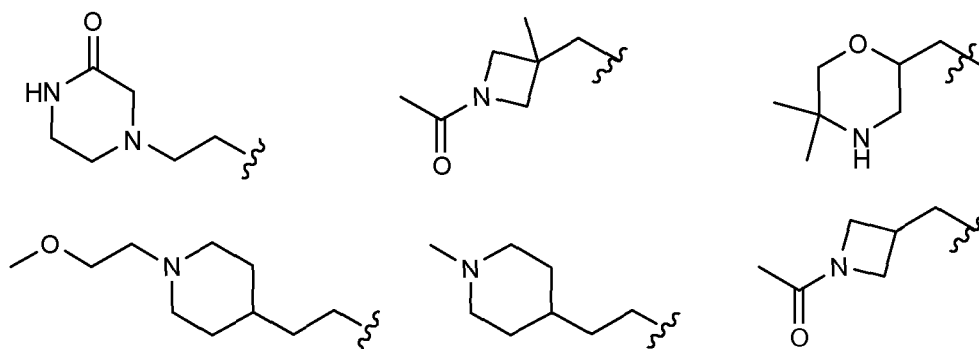


En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3- en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

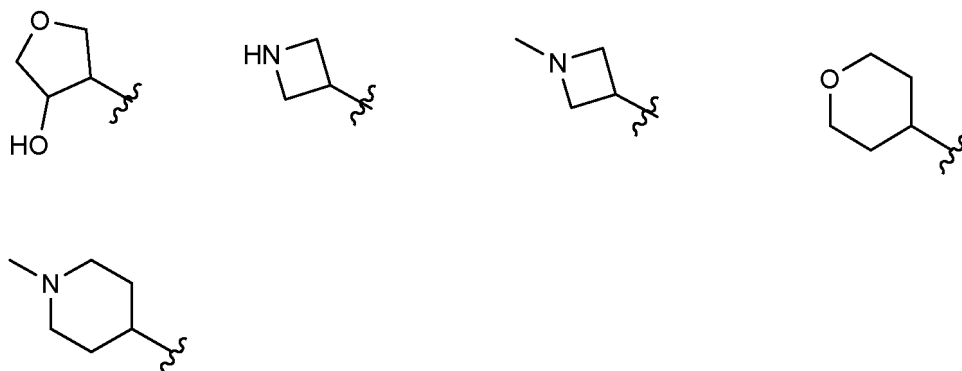


- 5 En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-, en el que hetCyc^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6-, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y flúor o en el que hetCyc^a está sustituido con oxo. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

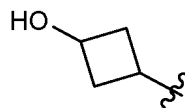




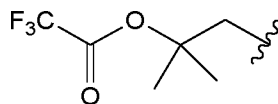
5 En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es hetCyc^a, en el que hetCyc^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquilo C1-C6-, alcoxi C1-C6-, (alquilo C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6- y flúor o en el que hetCyc^a está sustituido con oxo. En determinadas realizaciones, hetCyc^a está opcionalmente sustituido con OH o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



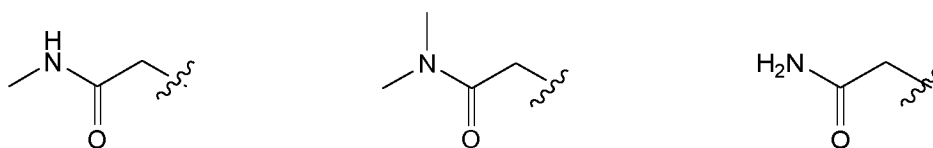
10 En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es cicloalquilo C3-C6-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH. Un ejemplo no limitante es la estructura:



15 En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (alquilo C1-C4)C(=O)O-alquilo C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. Un ejemplo no limitante es la estructura:



En ciertas realizaciones de Fórmula I, B es (R¹R²N)C(=O)alquilo C1-C6- en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



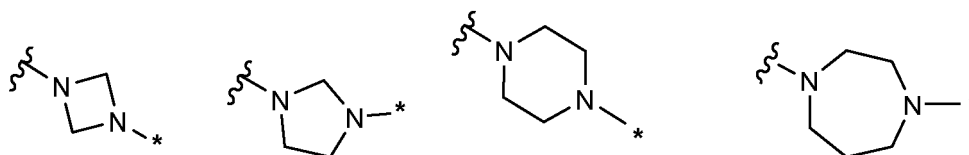
20 En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un (i) anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, (ii) un anillo heterocíclico puenteado, de 7-8 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico, de 7-11 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (iv) un anillo heterocíclico, condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en
25 el que cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados

independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo.

Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" cuando se refiere al Anillo D significa que los dos átomos de nitrógeno en el anillo del Anillo D son los dos átomos de nitrógeno en el anillo que se muestran en la Fórmula I, en la que uno de los átomos de nitrógeno en el anillo está unido al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 y el otro átomo de nitrógeno en el anillo está unido al grupo E.

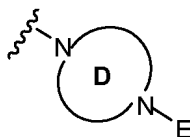
En una realización, el Anillo D es un (i) anillo heterocíclico de 4-7 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, (ii) un anillo heterocíclico puenteado, de 7-8 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico, de 7-11 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (iv) un anillo heterocíclico, condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dichos anillos están sin sustituir.

En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros significa que dichos átomos de nitrógeno en el anillo son los dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de Fórmula I, es decir, el Anillo D puede representarse por las estructuras:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión al grupo E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado no sustituido que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo está sustituido con oxo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo está sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo está sustituido con un anillo ciclopropilidino con C3-C6. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo está sustituido con (a) uno a cuatro grupos independientemente seleccionados entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo está sustituido con alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está sin sustituir.

En una realización cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, el Anillo D y la porción E de Fórmula I, es decir,

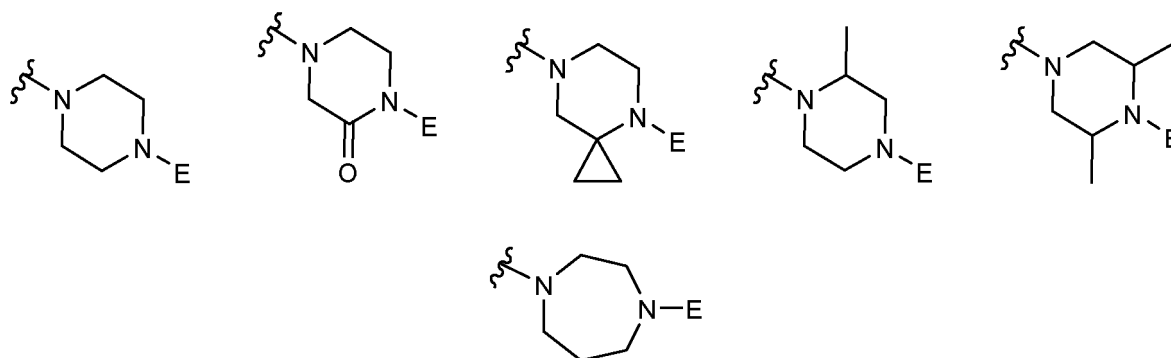


pueden representarse por las estructuras:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , en la que el Anillo D

está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una realización, el Anillo D está sustituido con un anillo ciclopropilidino C3-C6. En una realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una realización, el Anillo D está sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo está sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C1-C3 que están opcionalmente sustituidos con 1-3 fluoros. En una realización, el anillo D está sin sustituir o el anillo D está sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C1-C3 seleccionados independientemente (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 fluoros), o el anillo D está sustituido con un anillo de ciclopropilidina C3-C6, o el anillo D está sustituido con oxo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está sin sustituir. Ejemplos de anillos D heterocíclicos saturados de 6 y 7 miembros incluyen las estructuras:

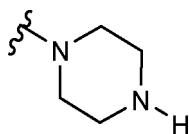


En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y, E es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una realización, el Anillo D está sustituido con un anillo ciclopropilidino. En una realización, el Anillo D está sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C3, por ejemplo uno o dos grupos metilo.

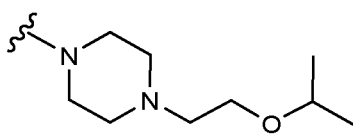
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (a) hidrógeno, (c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (d) (alquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)- en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O, (h) Ar¹alquil C1-C6-, (i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6-, (j) hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6-, (l) hetAr²C(=O)-, (m) hetCyc¹C(=O)-, (n) hetCyc¹alquil C1-C6- (o) R³R⁴NC(=O)- o (cc) hetAr², en el que Ar¹, hetAr², hetCyc¹, R³ y R⁴ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado, en el que el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D es un anillo de 6 miembros saturado. En una realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una realización, el Anillo D está sustituido con un anillo ciclopropilidino. En una realización, el Anillo D está sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C3, por ejemplo uno o dos grupos metilo.

En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E

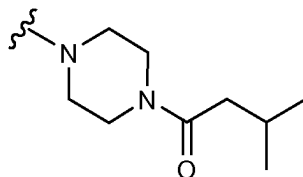
es hidrógeno. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



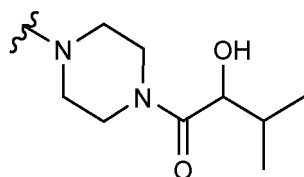
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



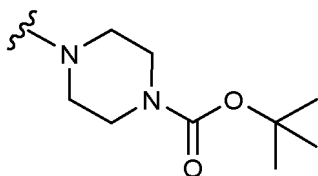
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alquil C1-C6)C(=O)-opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



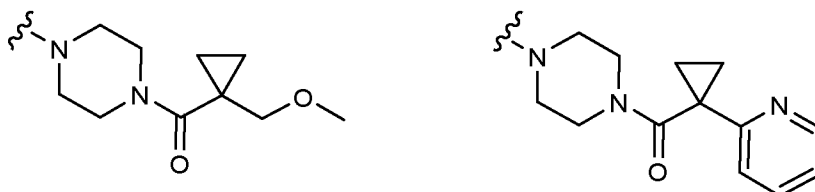
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



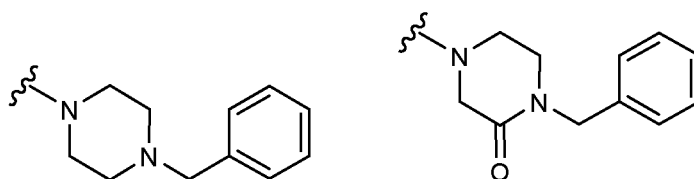
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alcoxi C1-C6)C(=O)-. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



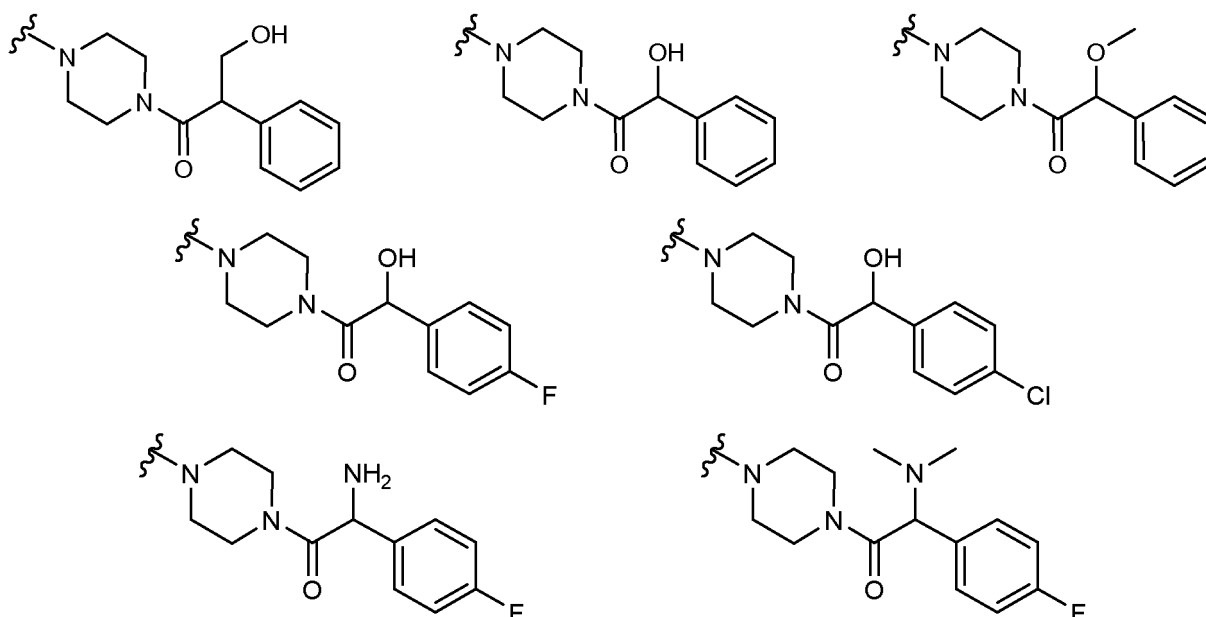
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (cicloalquil C3-C6)C(=O)- en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre N y O, por ejemplo piridinilo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

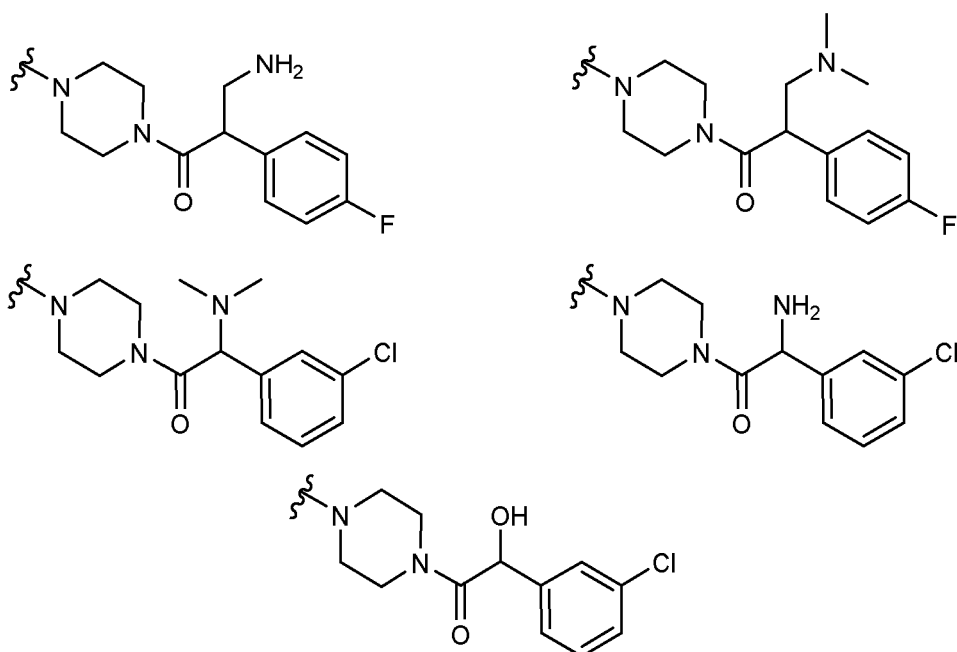


En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6 o (c) un grupo oxo, y E es Ar¹alquil C1-C6-, en el que Ar¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está sustituido con oxo. En una realización, Ar¹ está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

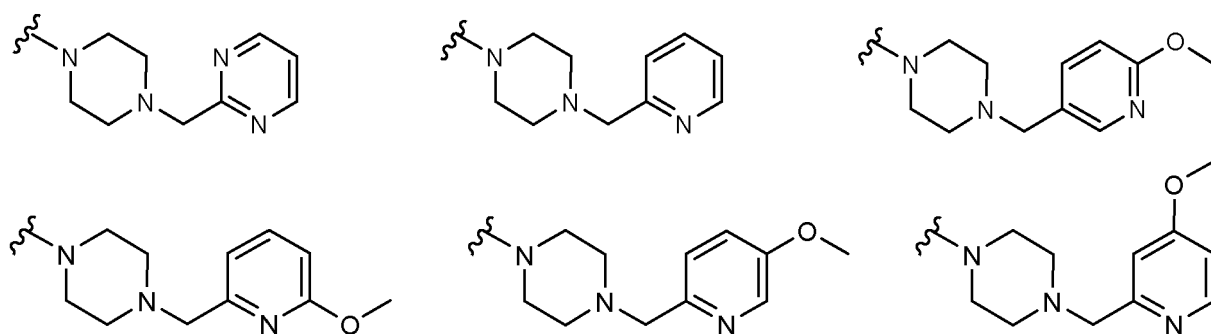


En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂-, en el que cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6, y Ar¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, Ar¹ está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

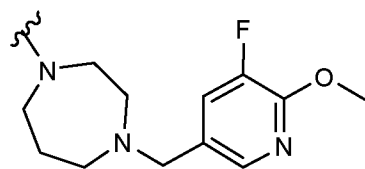
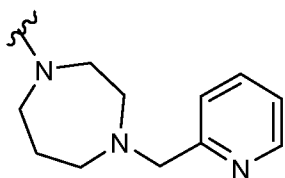
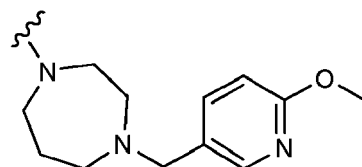
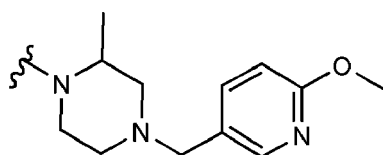
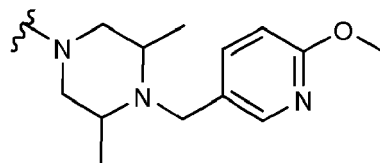
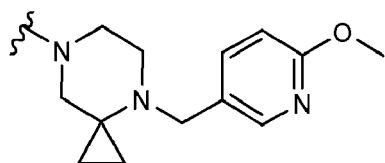
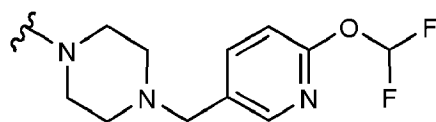
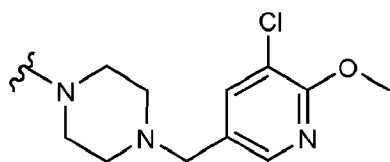
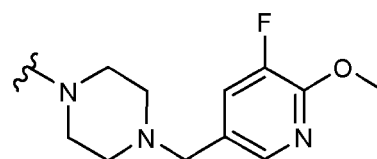
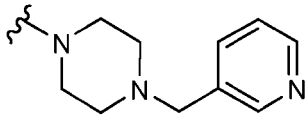
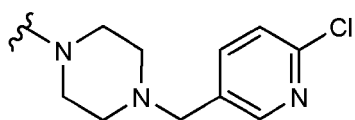
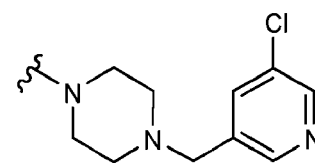
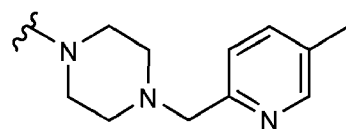
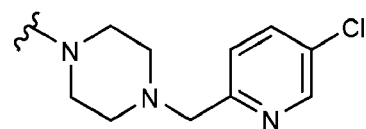
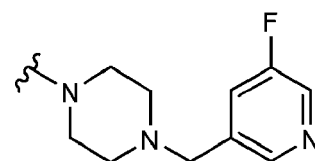
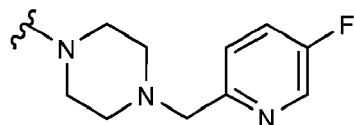
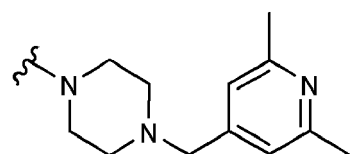
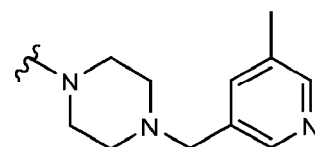
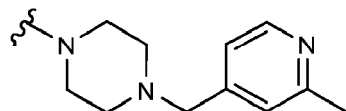
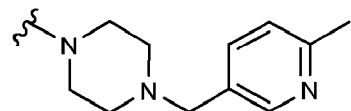
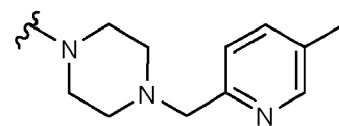
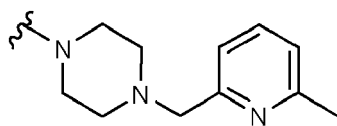
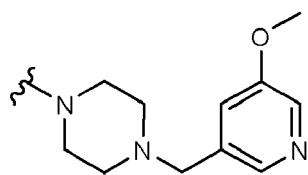




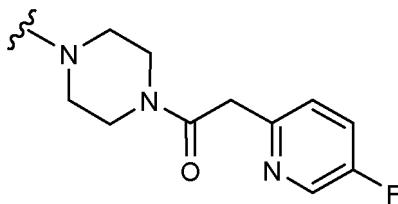
- En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, y en el que hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está sustituido con un anillo ciclopropilidino. En una realización, hetAr² es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr² es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



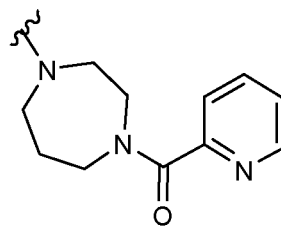
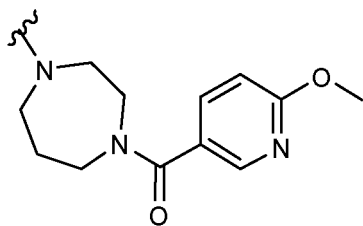
20



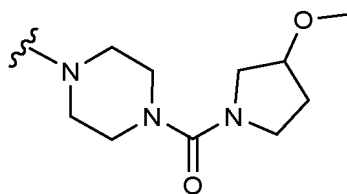
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6, y en el que hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, la porción alquilo de hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- está sin sustituir. En una realización, hetAr² es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr² es un anillo 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hetAr²C(=O)- en el que hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que el Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr² es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr² es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

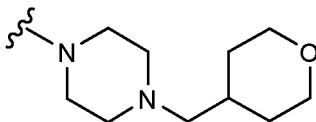


En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hetCyc¹C(=O)- en el que hetCyc¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes C1-C6 independientemente seleccionados. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:

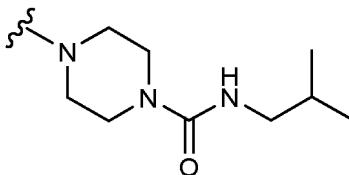


En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados

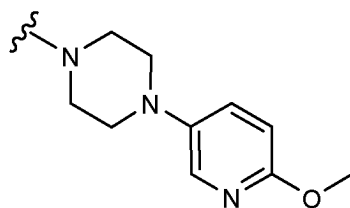
independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hetCyc¹alquil C1-C6- en el que hetCyc¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo. En una realización, hetCyc¹ está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



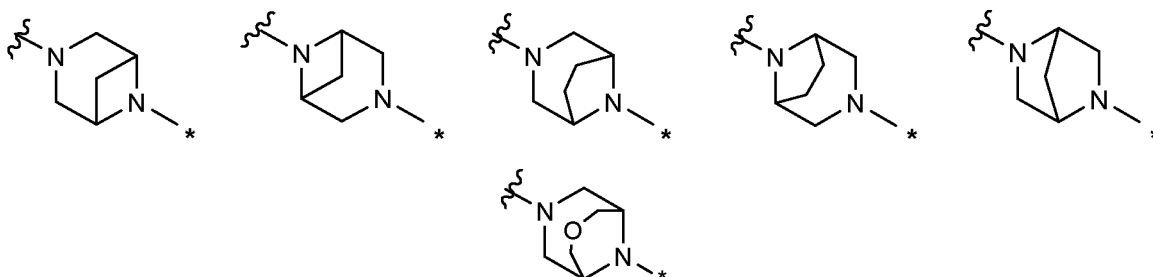
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es R³R⁴NC(=O)- en el que R³ y R⁴ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es hetAr², en el que hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que el Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr² es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr² es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:

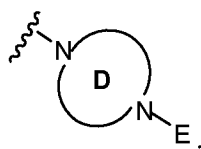


En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-8 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado, significa que dichos átomos de nitrógeno en el anillo son los dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de Fórmula I, en la que uno de los átomos de nitrógeno en el anillo está unido al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el otro átomo de nitrógeno del anillo está unido al grupo E como se muestra en la Fórmula I. Ejemplos no limitantes cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo y opcionalmente tiene un tercer heteroátomo del anillo que es oxígeno incluye las siguientes estructuras:

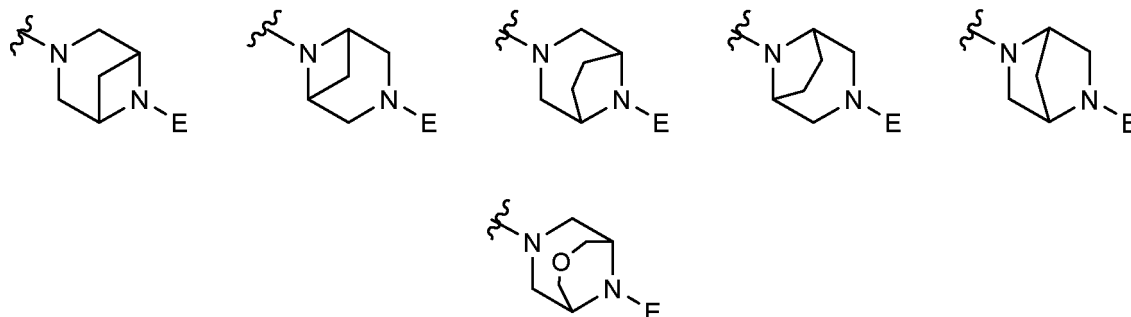


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

En una realización, cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-9 miembros saturado que tiene 2-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N y O, el Anillo D y la porción E de Fórmula I, es decir,

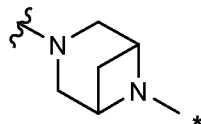


puede estar representado por las estructuras no limitantes:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo representado por la estructura:

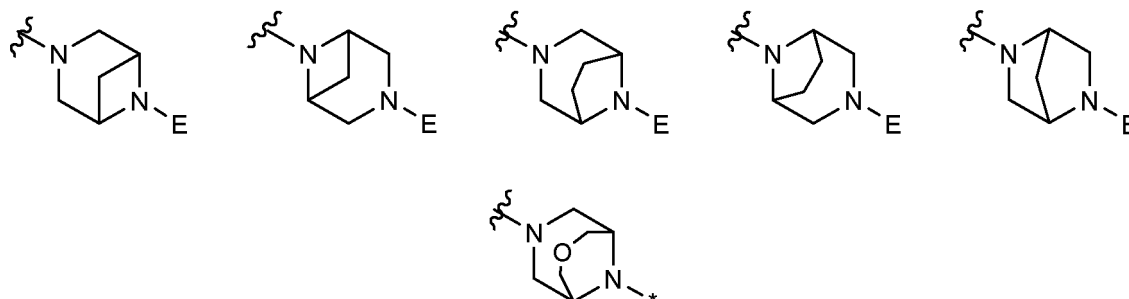


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-8 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y, E es como se

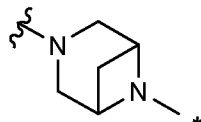
define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C1-C6, (c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (d) (alquil C1-C6)C(=O)-, (e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)-, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)-, (h) Ar¹alquil C1-C6-, (i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6, (j) hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6-, (l) hetAr²C(=O)-, (m) hetCyc¹C(=O)-, (n) R³R⁴NC(=O)-, (p) Ar¹R³NC(=O)-, (q) hetAr²N(R³)C(=O)-, (r) (alquil C1-C6)SO₂-, (t) hetAr²SO₂-. (u) N-(alquil C1-C6)piridinonilo, (v) Ar¹C(=O)-, (w) Ar¹O-C(=O)-, (x) (cicloalquil C3-C6)CH₂C(=O)-, (y) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)SO₂-, (z) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-, (aa) hetCyc¹-O-C(=O)-, (bb) hetCyc¹-CH₂-C(=O)- y (cc) hetAr², en el que Ar¹, hetAr², R³ y hetCyc¹ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D se selecciona entre las estructuras



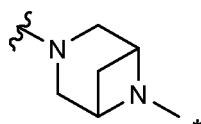
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E.

En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, y E se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C1-C6, (c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, (d) (alquil C1-C6)C(=O)-, (e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)-, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)-, (h) Ar¹alquil C1-C6-, (i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6, (j) hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6-, (l) hetAr²C(=O)-, (m) hetCyc¹C(=O)-, (n) R³R⁴NC(=O)-, (p) Ar¹N(R³)C(=O)-, (q) hetAr²N(R³)C(=O)-, (r) (alquil C1-C6)SO₂-, (t) hetAr²SO₂-, (u) N-(alquil C1-C6)piridinonilo, (v) Ar¹C(=O)-, (w) Ar¹O-C(=O)-, (x) (cicloalquil C3-C6)CH₂C(=O)-, (y) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)SO₂-, (z) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-, (aa) hetCyc¹-O-C(=O)-, (bb) hetCyc¹-CH₂-C(=O)- y (cc) hetAr², en el que Ar¹, hetAr², R³ y hetCyc¹ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir.

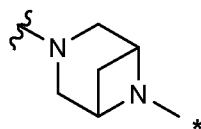
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es H. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



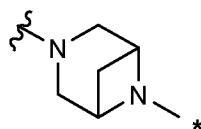
- 5 En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



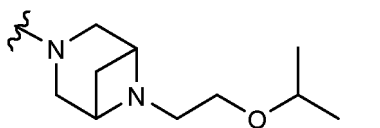
- 15 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



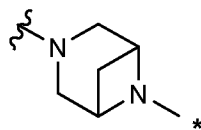
- 20 En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



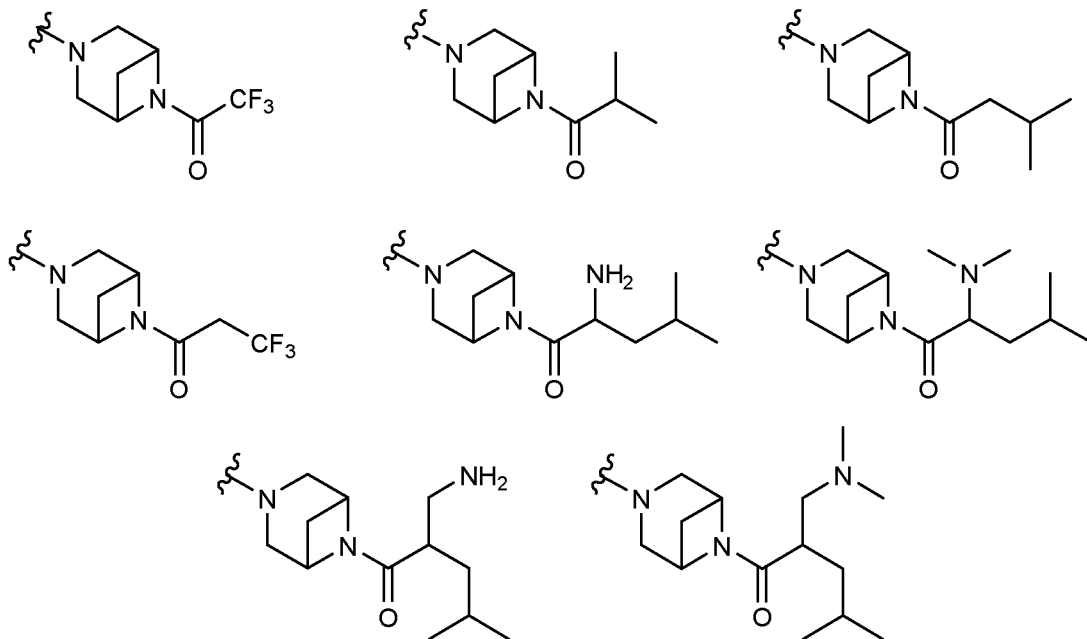
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



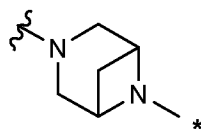
- 30 En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente $R^g R^h N$ - en el que R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



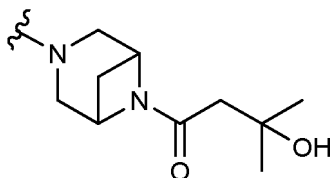
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (hidroxialquilo C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



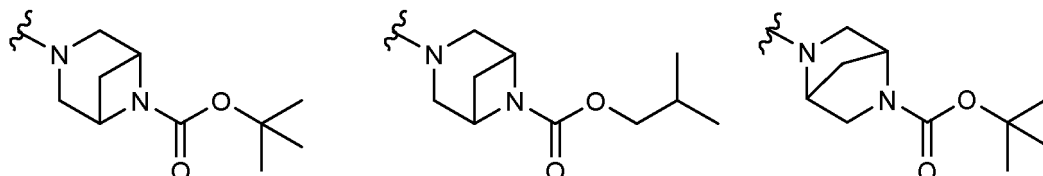
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alcoxi C1-C6)C(=O)-. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por las

estructuras:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las

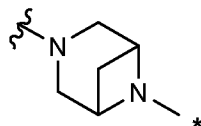
5



En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (cicloalquil C3-C6)C(=O)- en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, OH y (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre N y O. En una realización, E es (cicloalquil C3-C6)C(=O)- en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, OH y (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

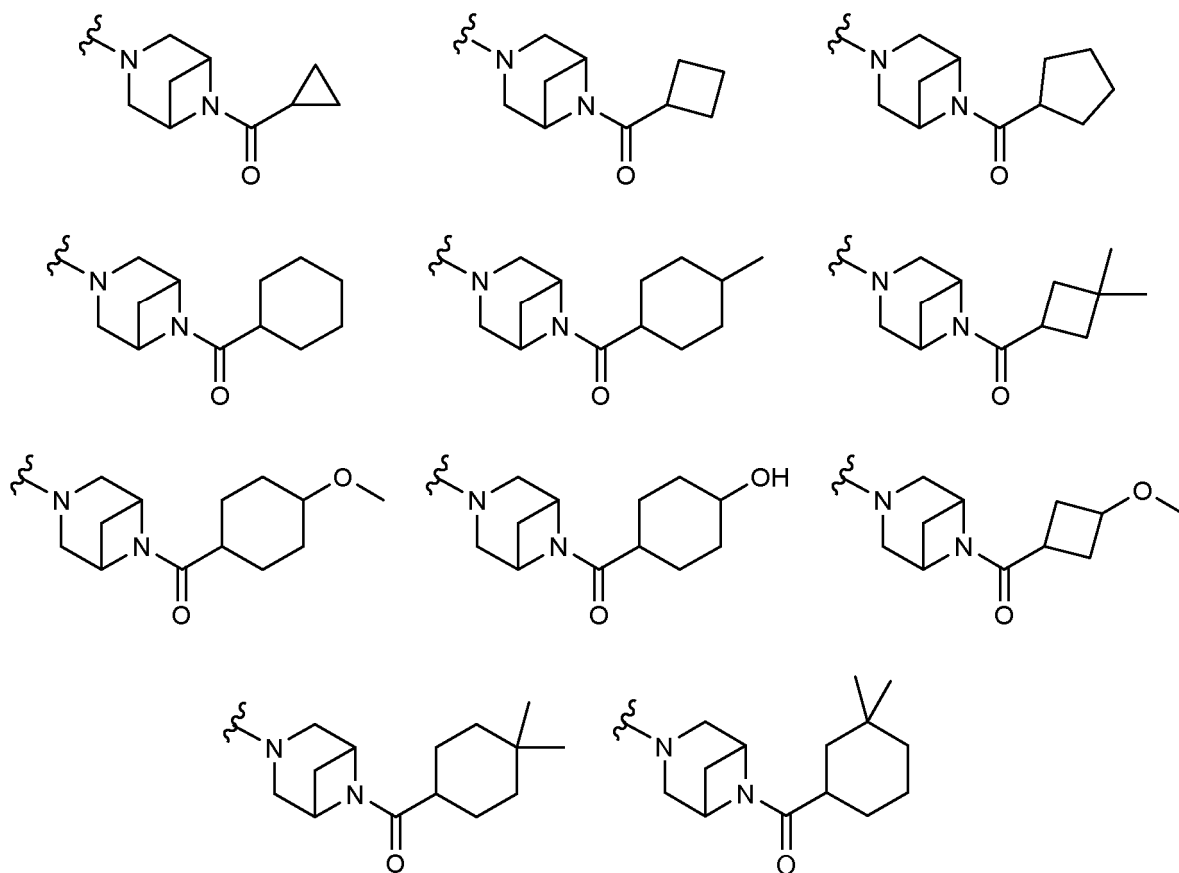
10

15

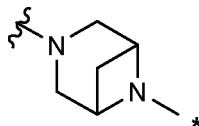


20

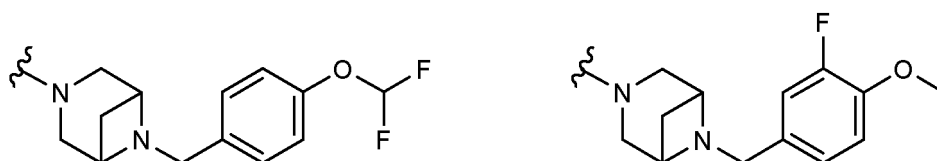
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las

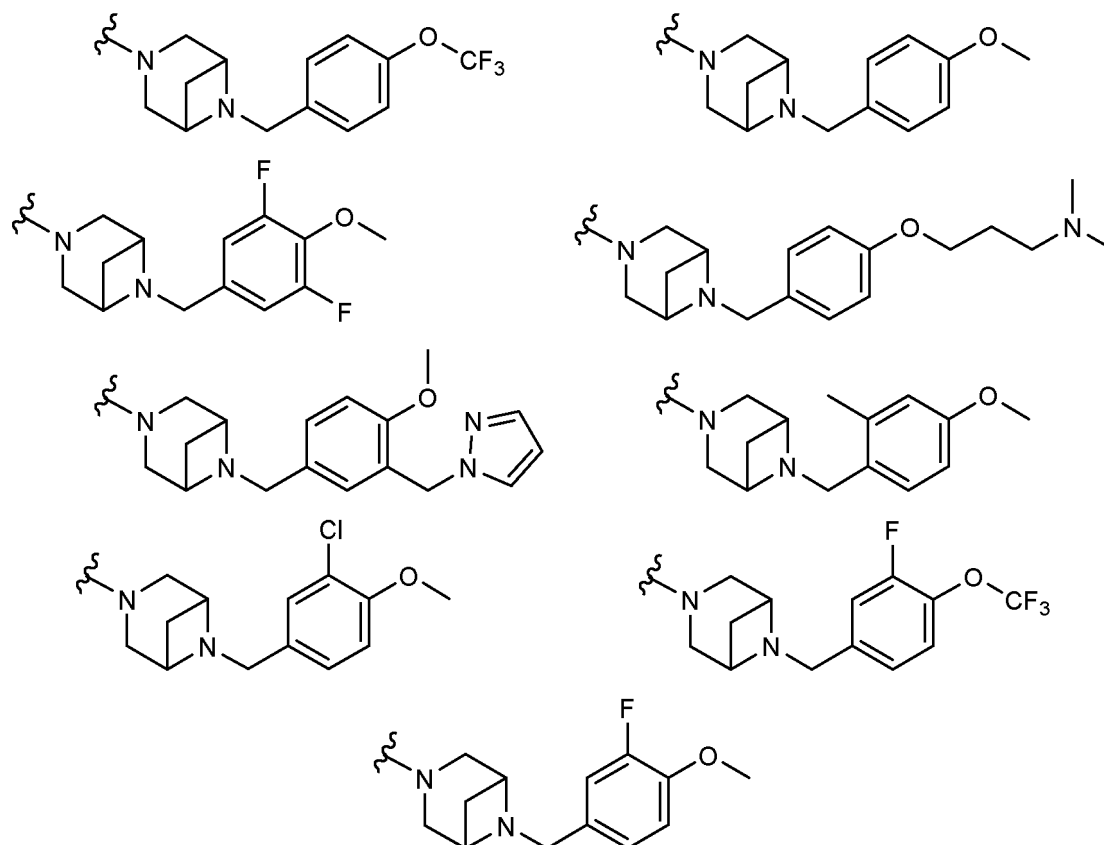


En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6 o (c) un grupo oxo, y E es Ar¹alquil C1-C6-, en el que Ar¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, E es Ar¹alquil C1-C6- en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- en el que R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y (hetAr^a)alquil C1-C6- en el que hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, Anillo D está representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

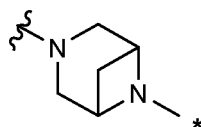




5

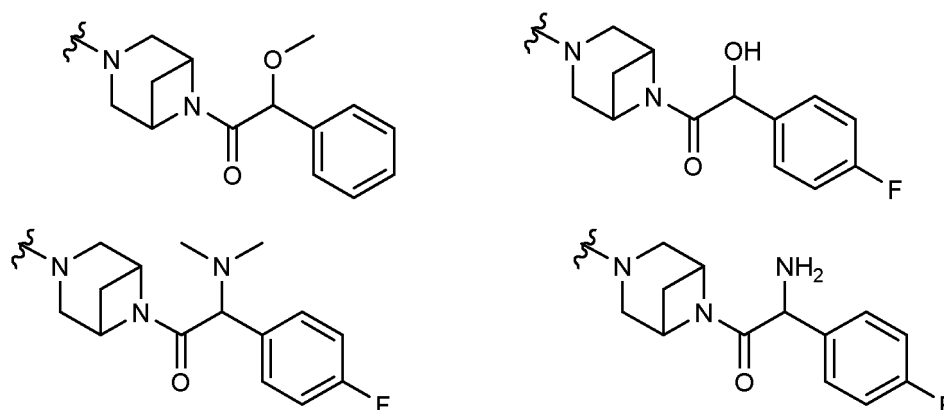
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂-, en el que cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6, y Ar¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, Ar¹ es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

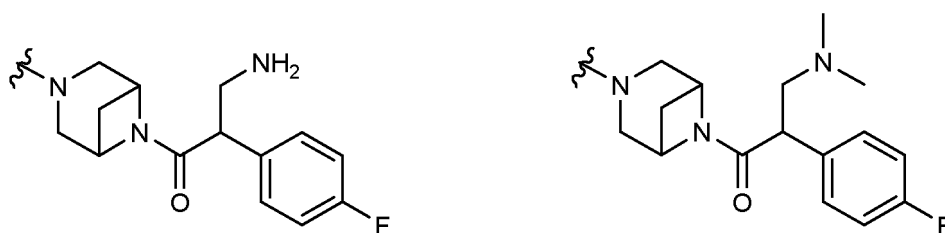
15



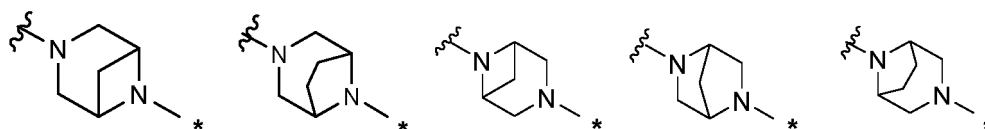
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

20

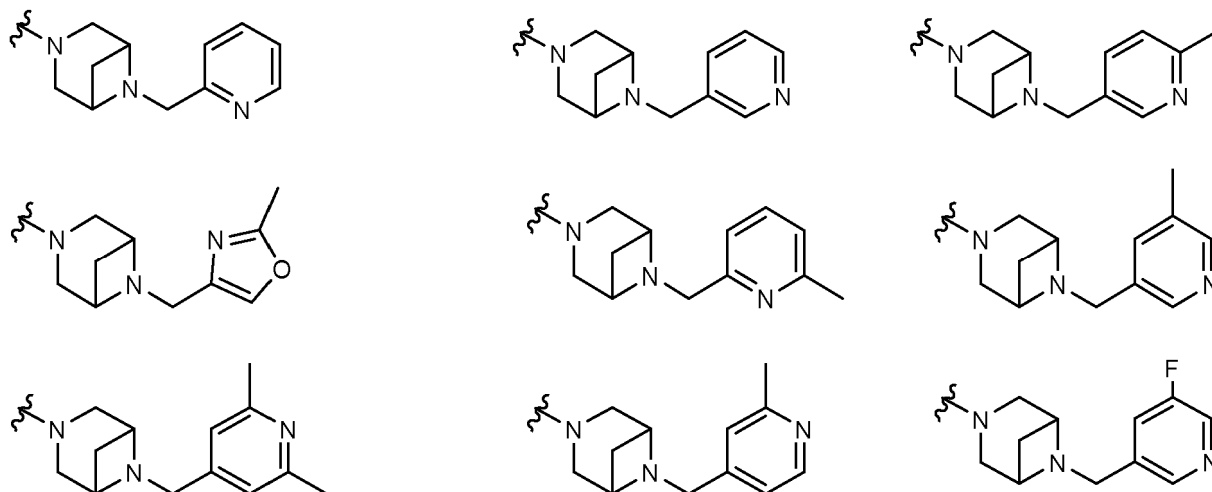


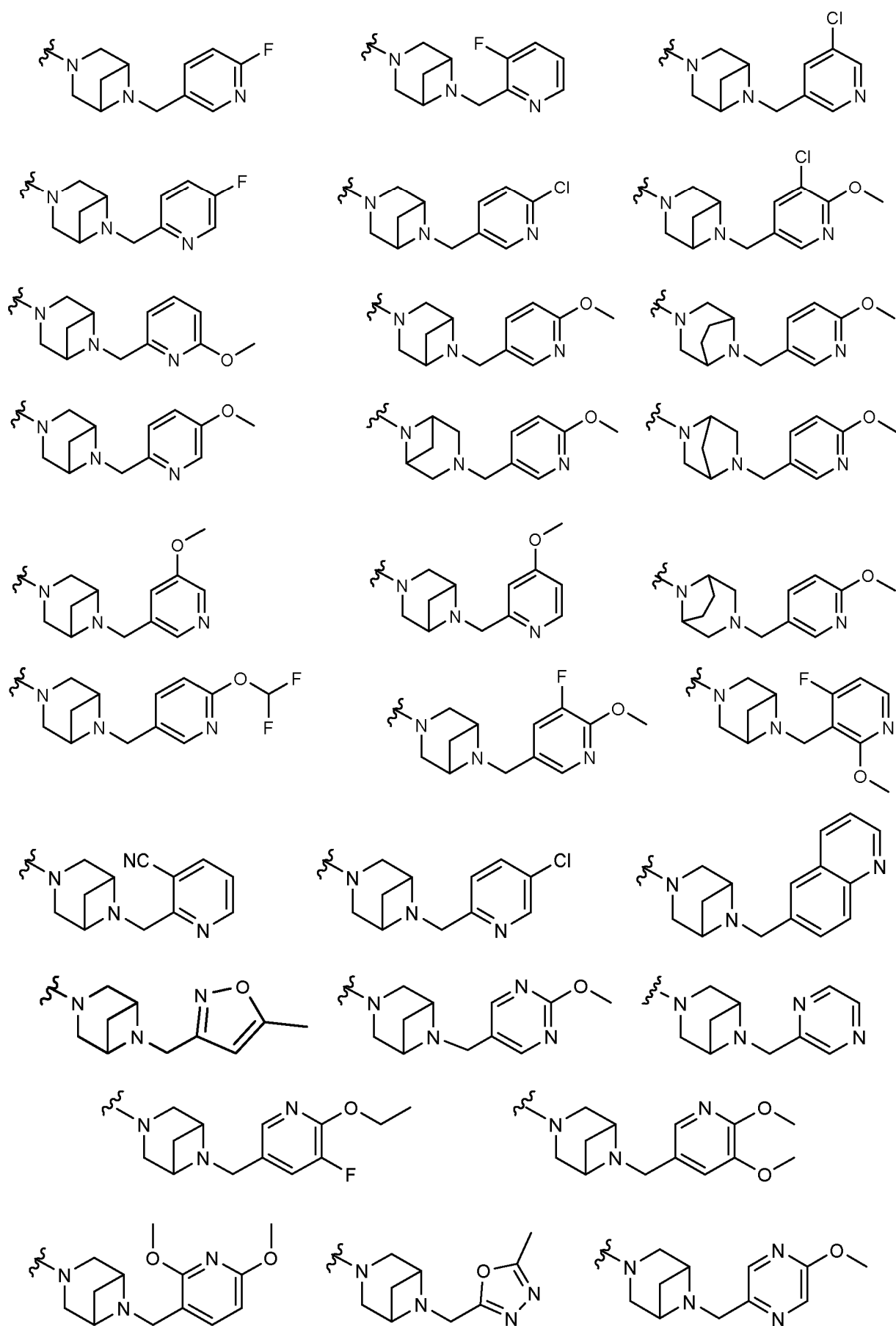


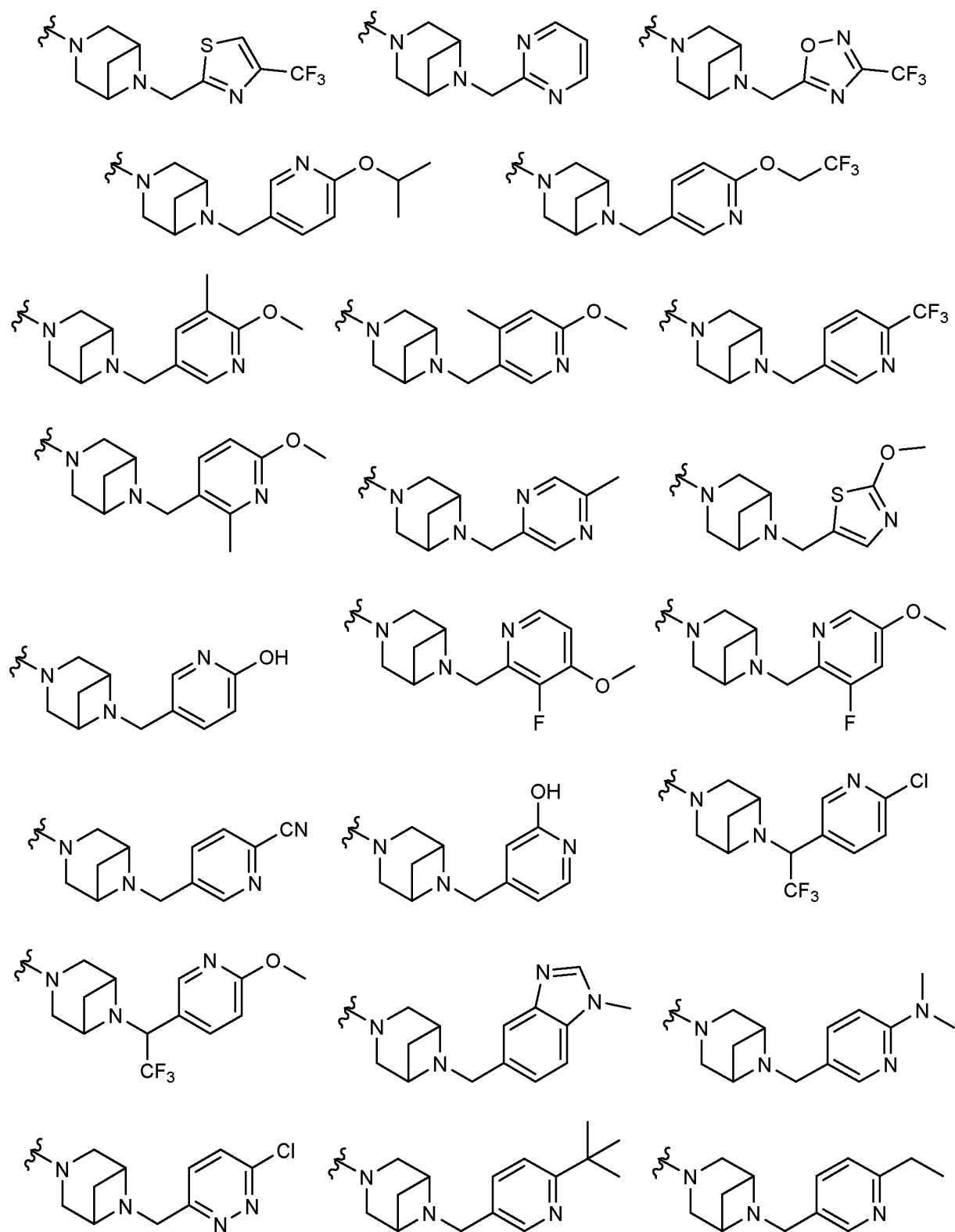
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es hetAr²alquil C1-C6-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización, hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S, o un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en el que hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), OH, cicloalquilo C3-C6 y R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por las estructuras:

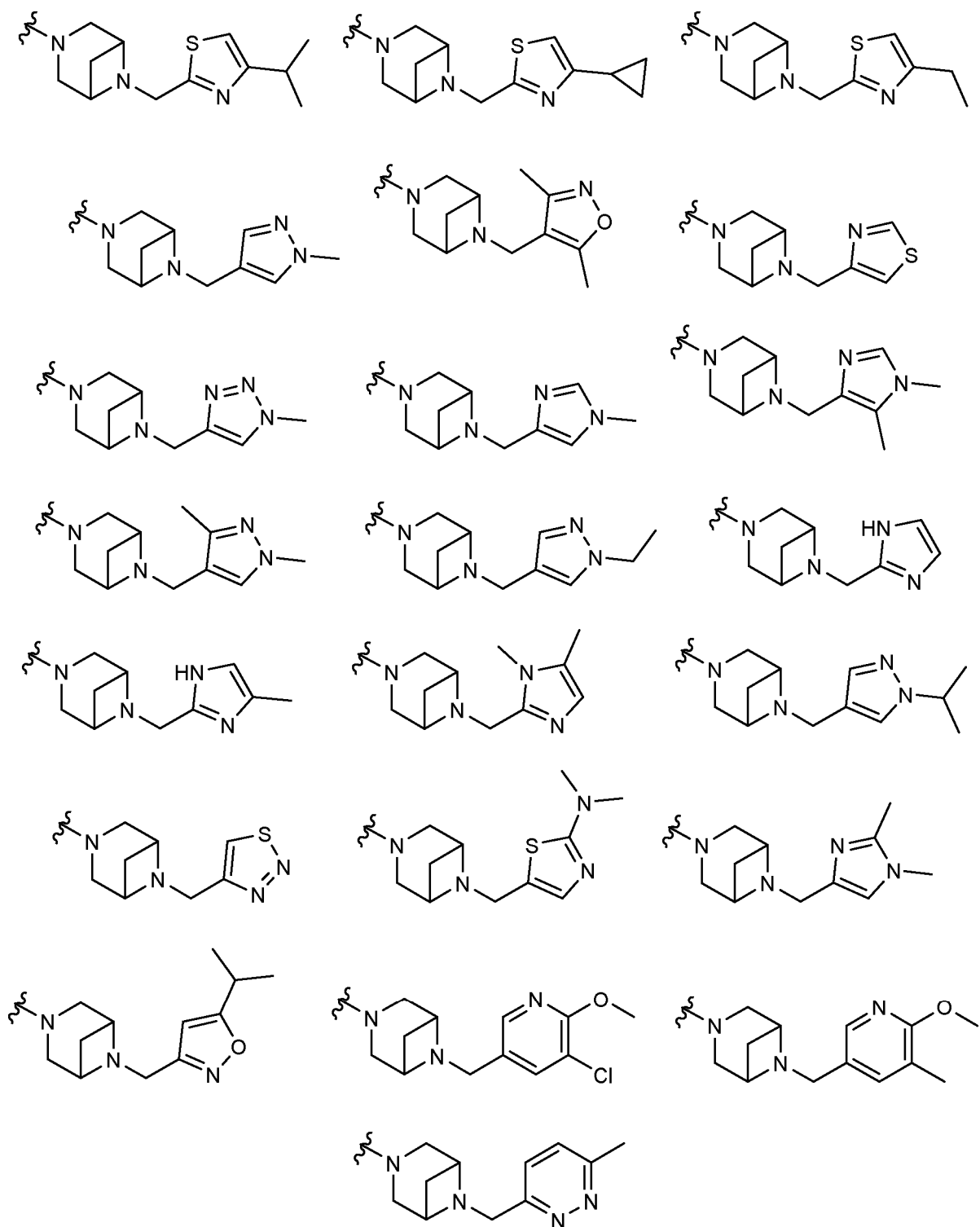


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



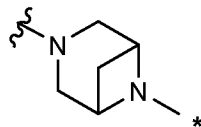






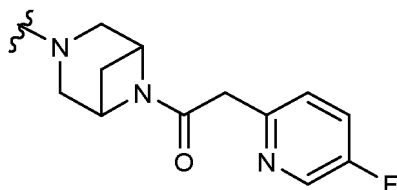
- 5 En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6 y hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización la porción alquilo está sin sustituir. En una realización hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de
- 10

nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:

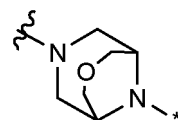
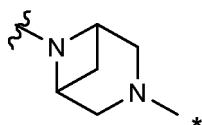
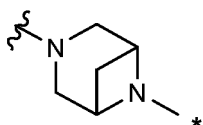
5



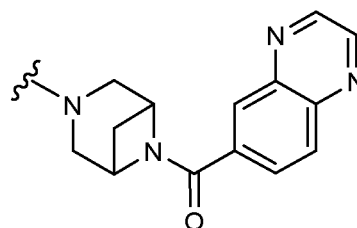
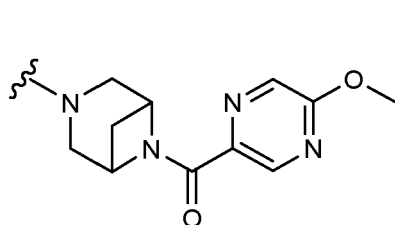
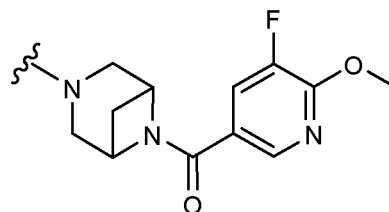
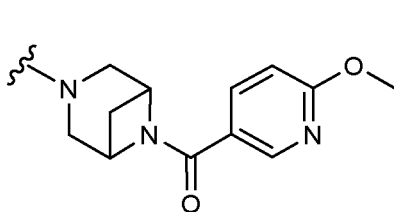
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una realización hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6-. En una realización, el Anillo D está representado por las estructuras:

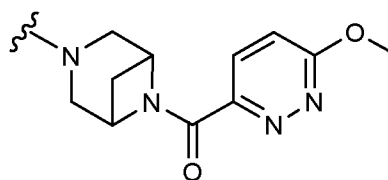
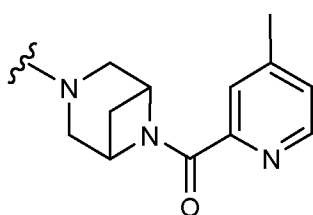
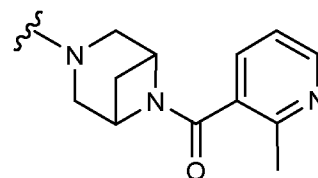
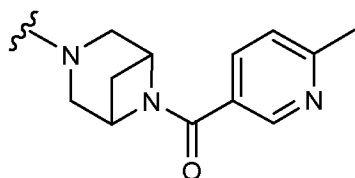
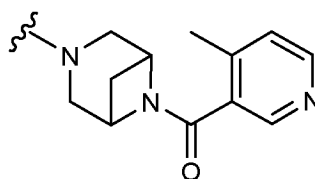
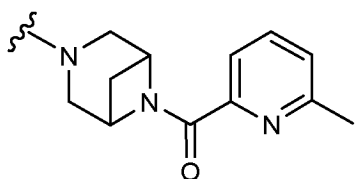
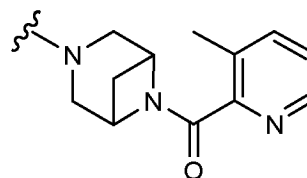
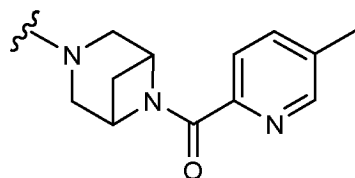
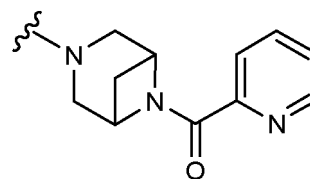
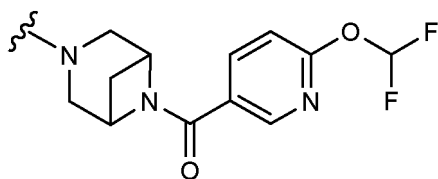
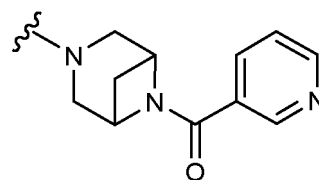
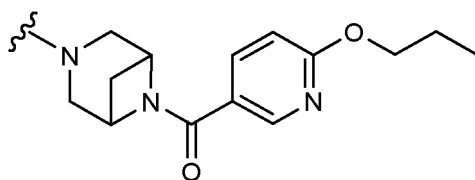
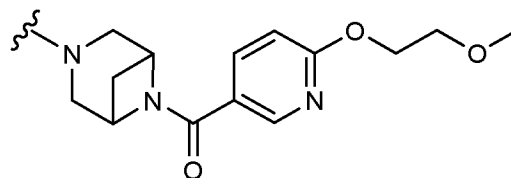
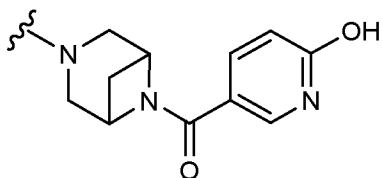
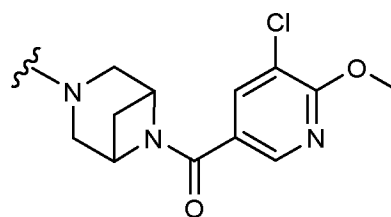
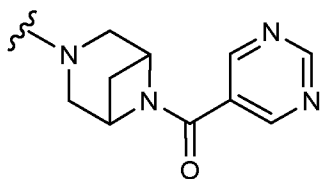
10

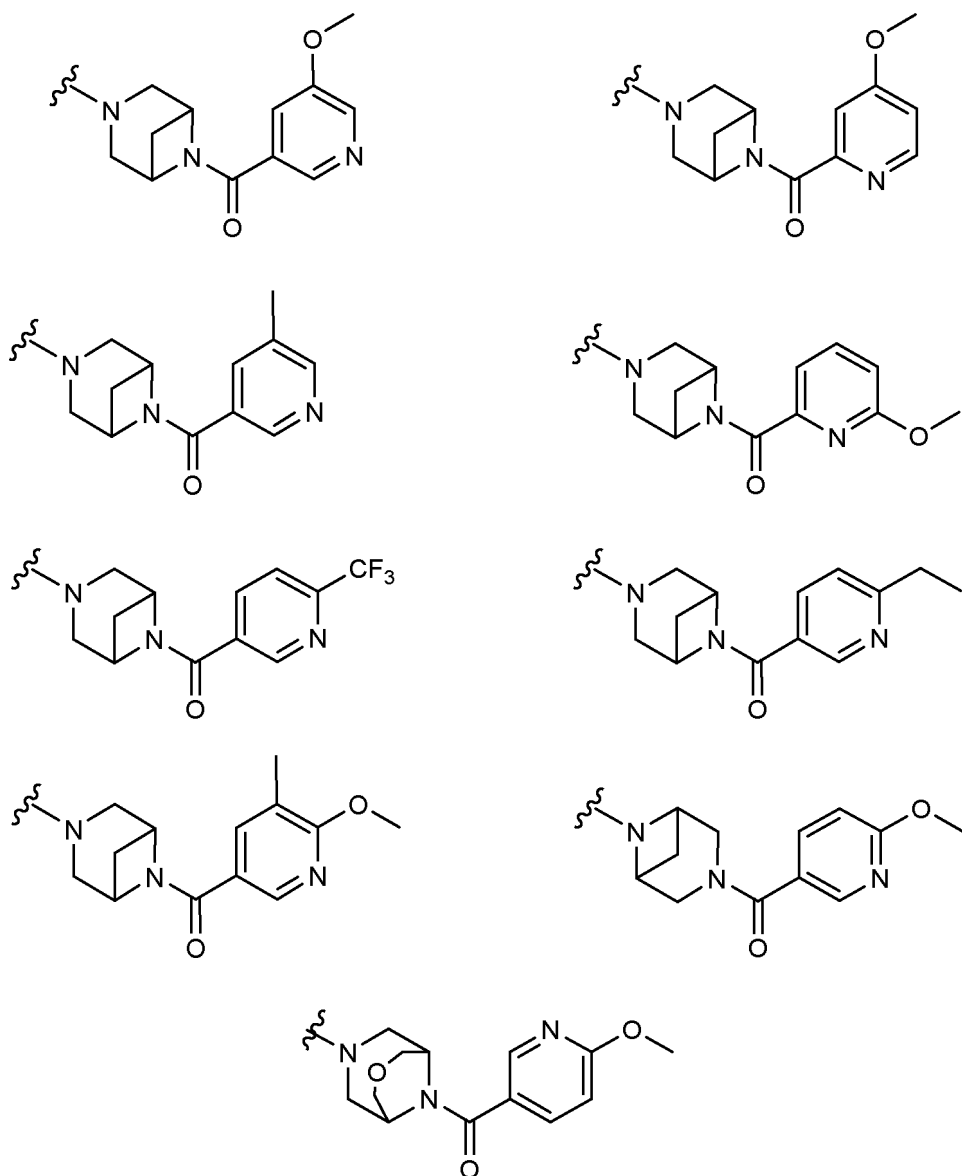
15



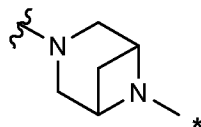
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



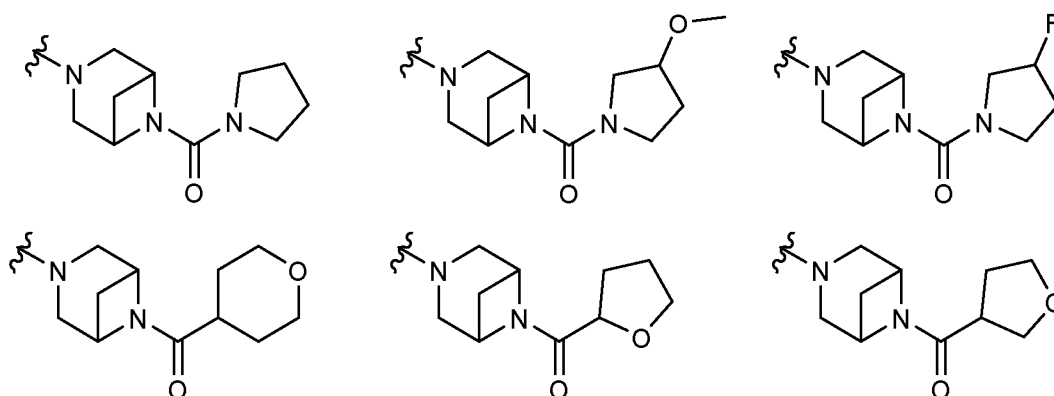




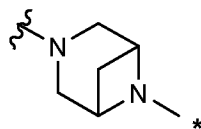
- En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-8 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetCyc}^1\text{C}(=\text{O})-$, en el que hetCyc^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



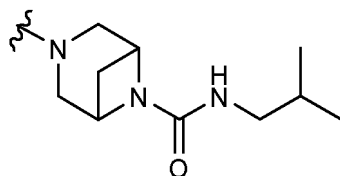
- en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



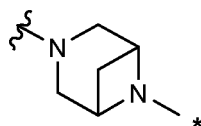
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $R^3R^4NC(=O)-$, en el que R^3 es H o alquilo C1-C6 y R^4 es alquilo C1-C6. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



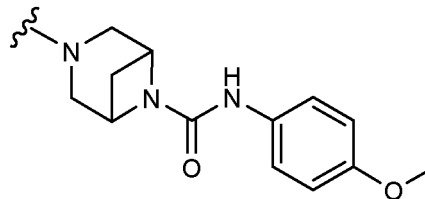
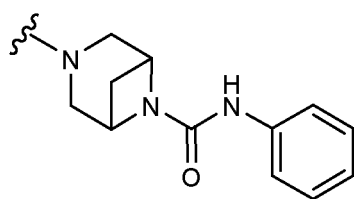
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



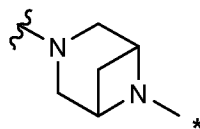
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $Ar^1N(R^3)C(=O)-$ en el que Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula I. En una realización, Ar^1 está sin sustituir o sustituido con alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



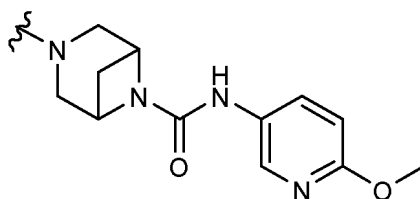
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



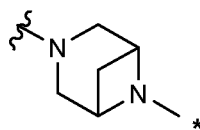
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetAr}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$, en el que hetAr^2 y R^3 son como se definen para la Fórmula I. En una realización, hetAr^2 está sin sustituir o sustituido con alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



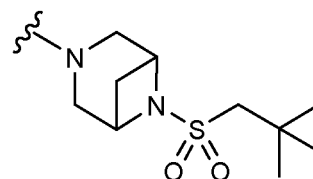
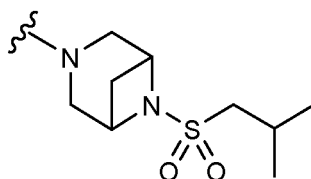
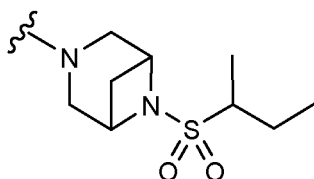
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:

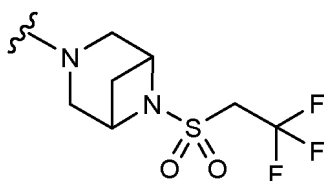


En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2-$ en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

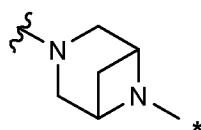


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

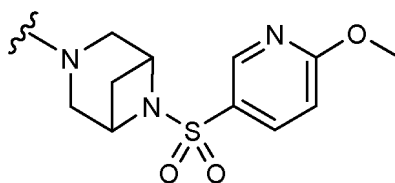




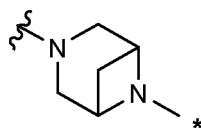
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetAr}^2\text{SO}_2$ en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una realización, hetAr^2 está sin sustituir o sustituido con alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



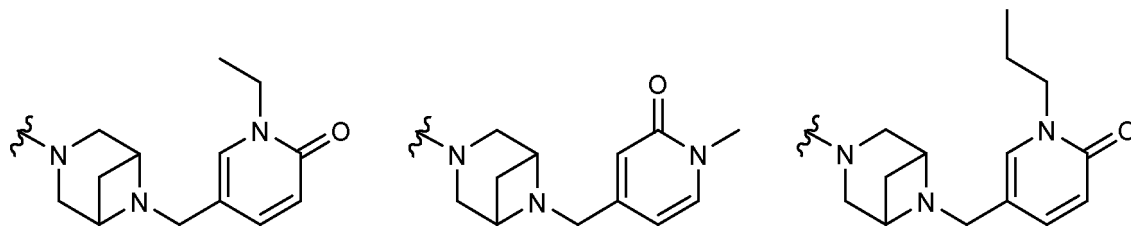
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es N-(alquil C1-C6)piridinonilo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

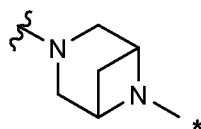


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

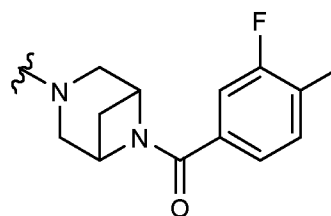
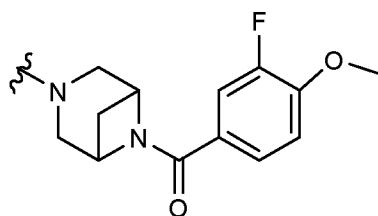
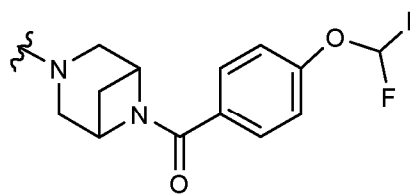
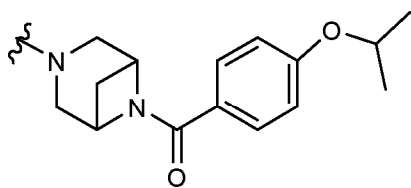
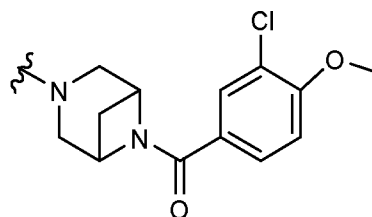
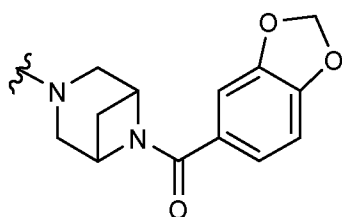


En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E

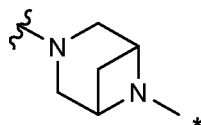
es $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})-$ en el que Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o Ar^1 es un anillo fenilo condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



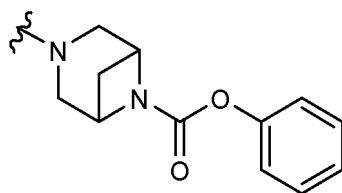
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



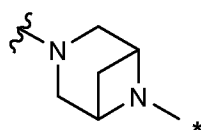
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{Ar}^1\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ en el que Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, Ar^1 está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



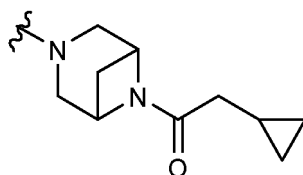
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



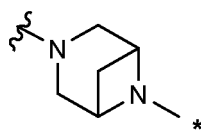
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (cicloalquil C3-C6)CH₂C(=O)-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



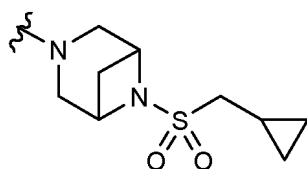
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



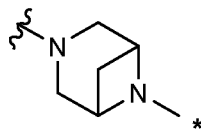
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C3)SO₂-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



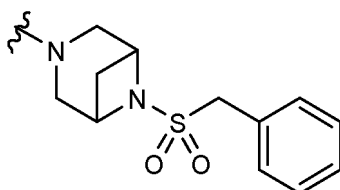
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es Ar¹(alquil C1-C6)SO₂- en el que Ar¹ es como se define para la Fórmula I. En una realización, Ar¹ está sin sustituir. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura



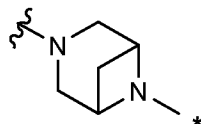
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



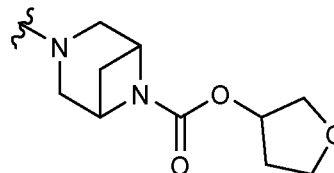
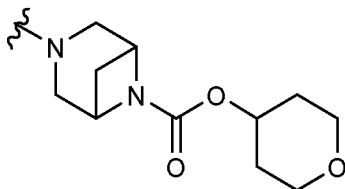
5

En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetCyc}^1\text{-O-C(=O)-}$, en el que hetCyc^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

10

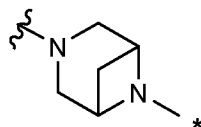


15 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



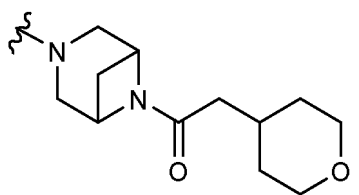
20 En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2\text{-C(=O)-}$, en el que hetCyc^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

25



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:

30



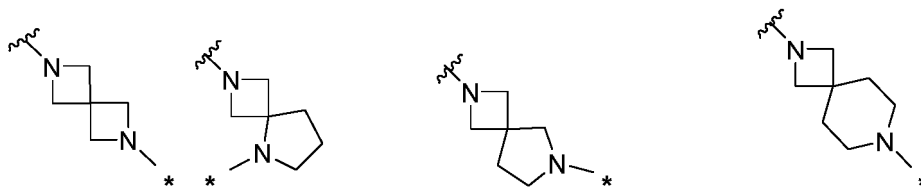
En una realización de Fórmula I, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es hetAr², en el que hetAr² es como se define para la Fórmula I. En una realización, hetAr² es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, el Anillo D está representado por las estructuras:

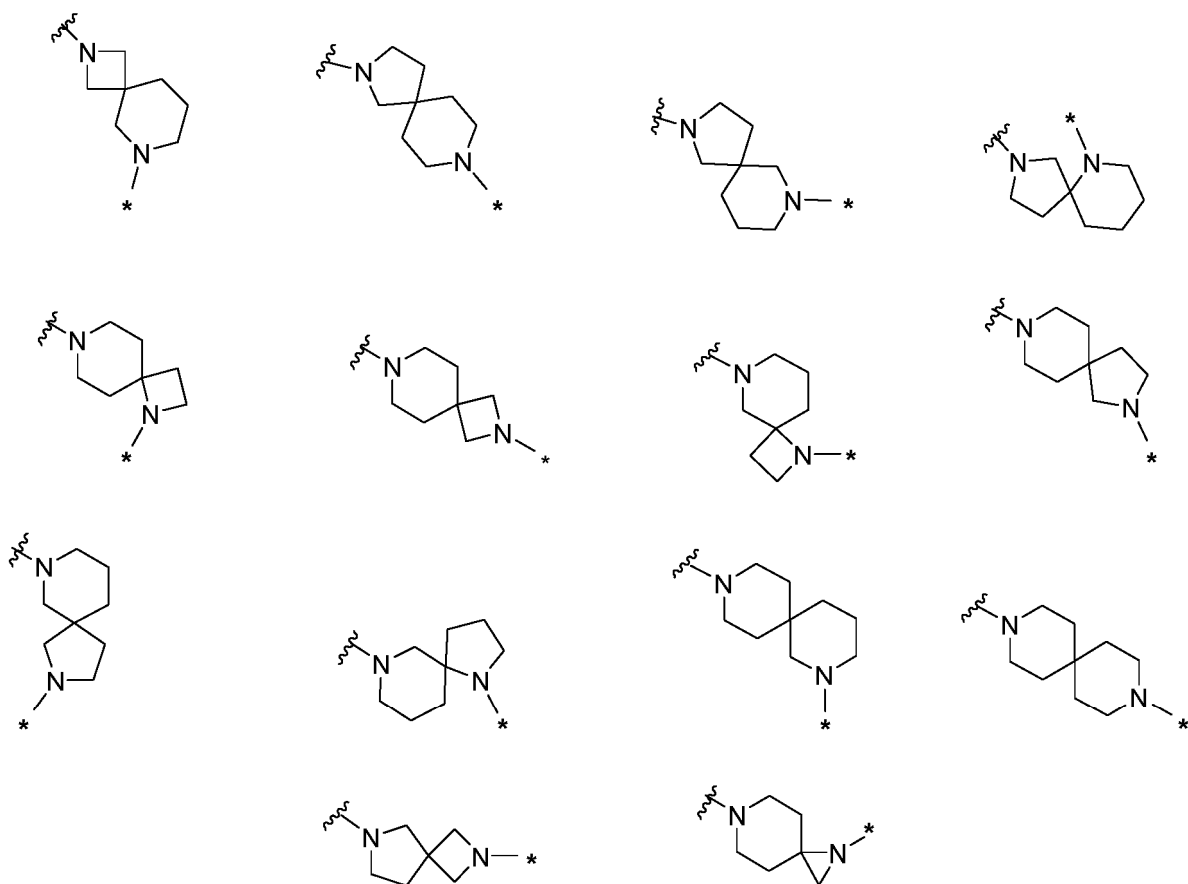


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" cuando el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado, significa que dichos átomos de nitrógeno en el anillo son los dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de Fórmula I, en la que uno de los átomos de nitrógeno en el anillo está unido al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el otro átomo de nitrógeno en el anillo está unido al grupo E como se muestra en la Fórmula I. Ejemplos no limitantes cuando Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo incluyen las estructuras:

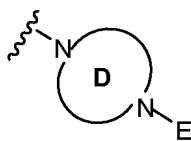




5

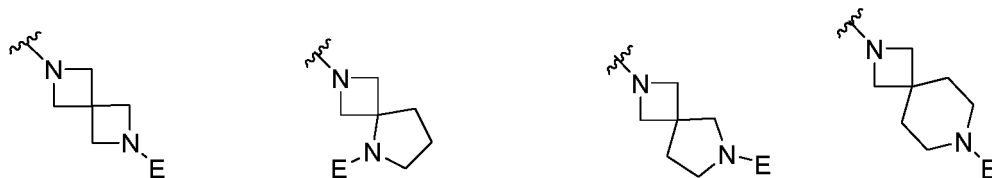
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en el que cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

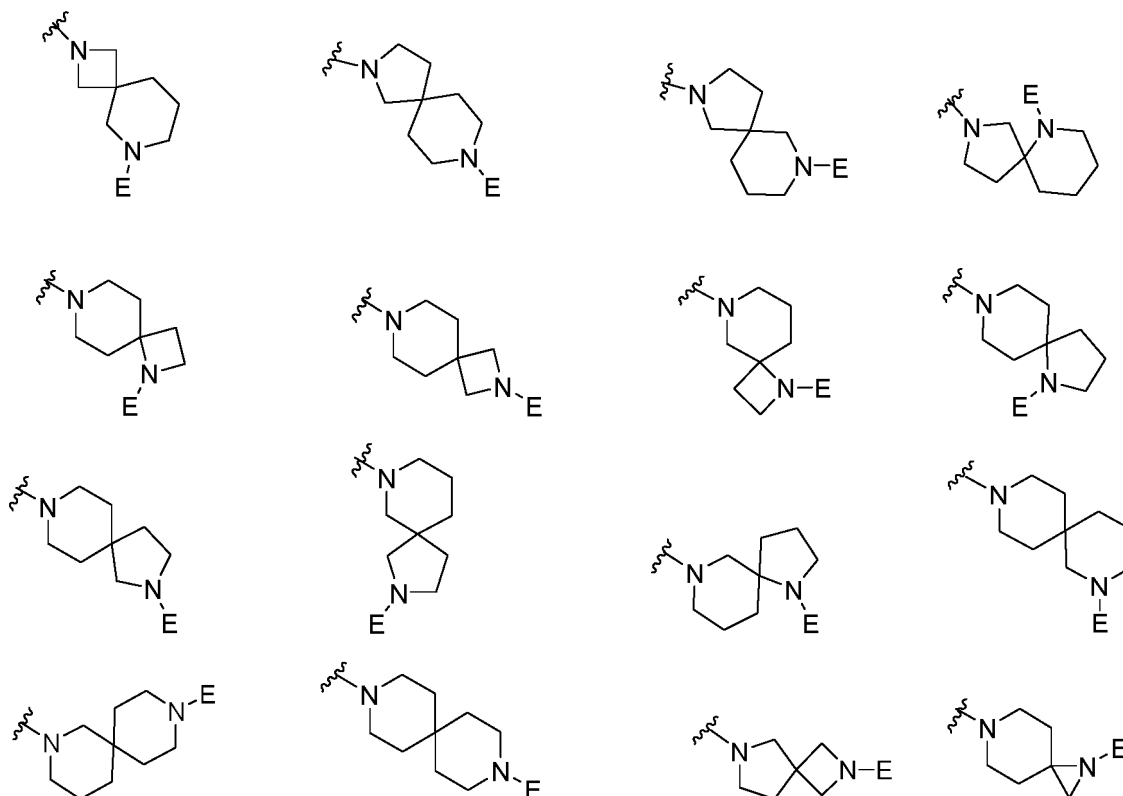
En una realización cuando el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, el Anillo D y la porción E de Fórmula I, es decir,



10

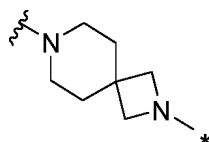
puede estar representado por las estructuras no limitantes:





- 5 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que contiene X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , en el que cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y, E es como se define para la Fórmula I. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

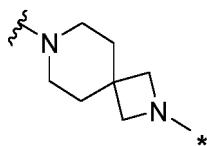
En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



- 10 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir.

- 15 En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (d) (alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^9R^hN - en el que R^9 y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6, (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-, (1) $hetAr^2C(=O)-$, (o) $R^3R^4NC(=O)-$, (s) Ar^1SO_2- , (t) $hetAr^2SO_2-$, (v) $Ar^1C(=O)-$, (cc) $hetAr^2$ y (dd) cicloalquilo C3-C6, en el que $hetAr^2$, Ar^1 , R^3 y R^4 son como se definen para la Fórmula I. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir.

- 25 En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 9 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo representado por la estructura:

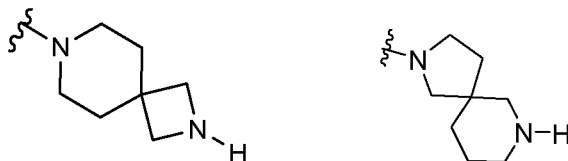


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E se selecciona entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno, (d) (alcoxi C1-C6)C(=O)- y (e) $R^3R^4NC(=O)-$. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir.

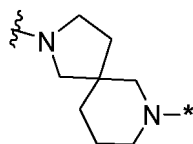
En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno. En una realización, dicho Anillo D está representado por las estructuras:



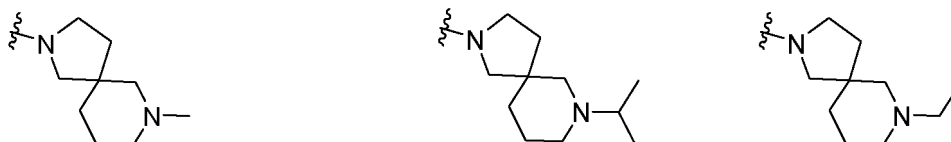
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



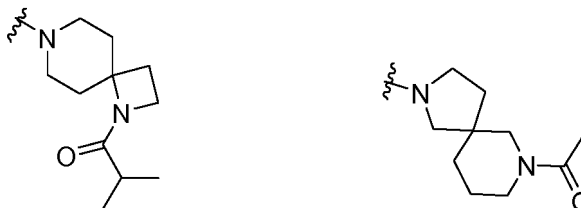
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alquil C1-C6)C(=O)-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^9R^hN- en el que R^9 y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6. En una realización, dicho Anillo D está representado por las estructuras:



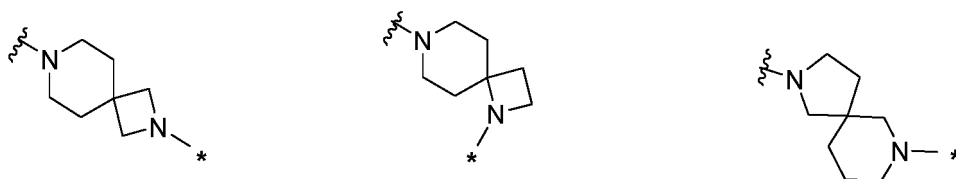
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



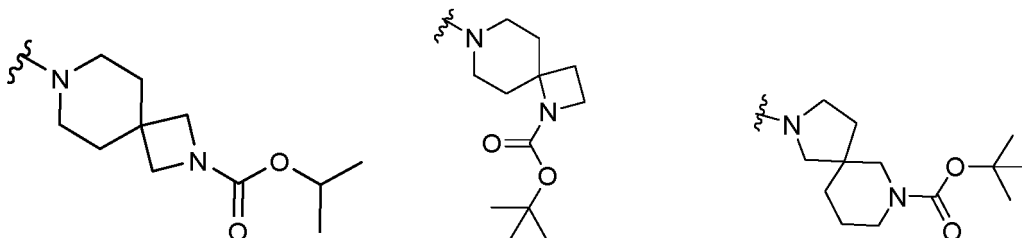
5

En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alcoxi C1-C6)C(=O)-. En una realización, dicho Anillo D está representado por las estructuras:

10



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

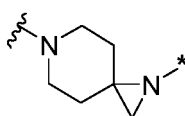


15

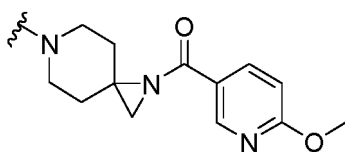
En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una realización, hetAr^2 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr^2 es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

20

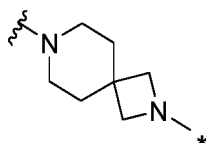
25



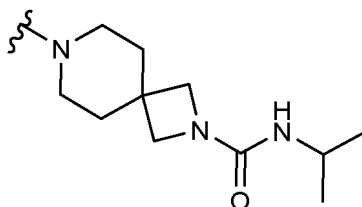
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



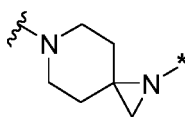
En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es $R^3R^4NC(=O)-$ en el que R^3 y R^4 son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R^3 es H y R^4 es alquilo C1-C6. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



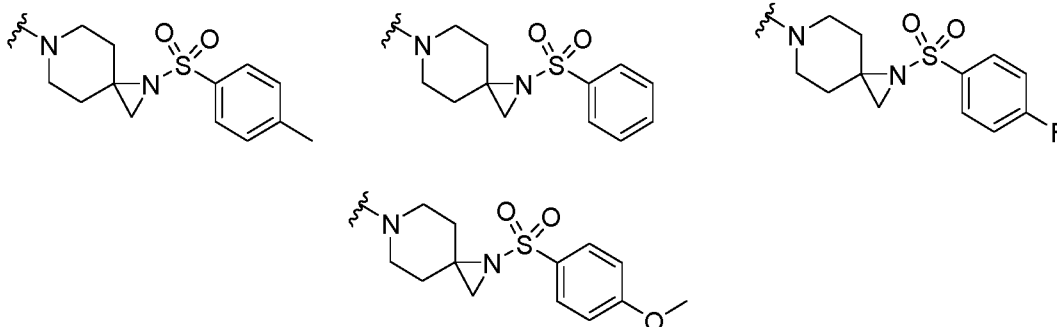
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es Ar^1SO_2- , en el que Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura

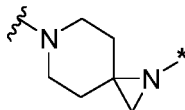


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:

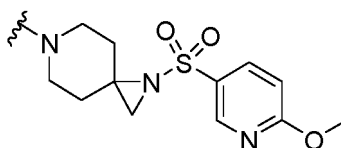


En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E

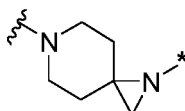
es $\text{hetAr}^2\text{SO}_2$ -, en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una realización, hetAr^2 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr^2 es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



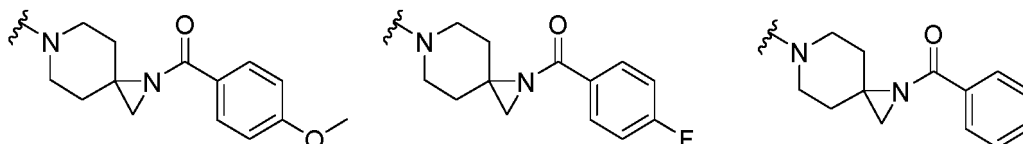
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



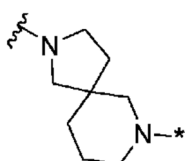
En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})$ -, en el que Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



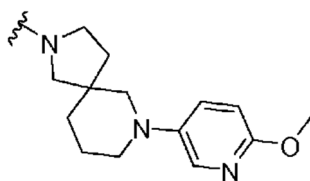
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. Ejemplos no limitantes incluyen las estructuras:



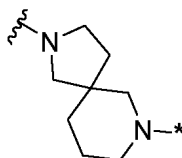
En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo y E es hetAr^2 -, en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una realización, hetAr^2 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización, hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, hetAr^2 es un anillo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



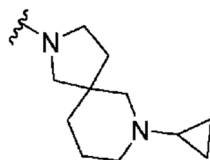
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



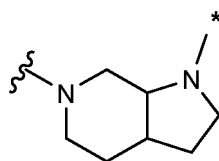
En una realización, el Anillo D es un anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es cicloalquilo C3-C6. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E. Un ejemplo no limitante incluye la estructura:



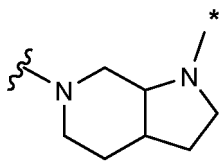
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. Como se usa en el presente documento, la frase "que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado, significa que dichos átomos de nitrógeno en el anillo son los dos átomos de nitrógeno que se muestran en el Anillo D de Fórmula I, en la que uno de los átomos de nitrógeno en el anillo está unido al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el otro átomo de nitrógeno en el anillo está unido al grupo E como se muestra en la Fórmula I. El anillo condensado incluye sistemas de anillo condensados 5,5, 5,6, 6,5 y 6,6. En una realización, dicho Anillo D está representado por la estructura:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir.

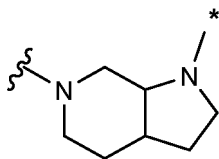
En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es como se define para la Fórmula I.

En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno o (alcoxi C1-C6)C(=O)-. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:

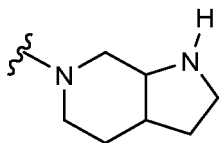


en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir.

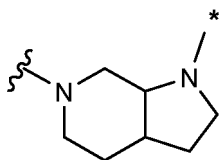
- 5 En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es hidrógeno. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



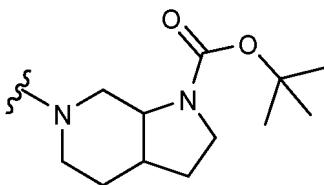
- 10 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



- 15 En una realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo, y E es (alcoxi C1-C6)C(=O)-. En una realización, el Anillo D está representado por la estructura:



- 20 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E. En una realización, dicho Anillo D está sin sustituir. Un ejemplo no limitante es la estructura:



En una realización, la Fórmula I incluye compuestos de Fórmula I-A, en la que:

- 25 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o N, en el que cero, uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;
A es H, CN, Cl, CH_3 -, CH_3CH_2 -, ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$;
B es
- 30 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(c) hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o un anillo cicloalquilideno C3-C6,
(d) dihidroxialquil C3-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo

cicloalquilideno C3-C6,

(e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(f) (R¹R²N)alquil C1-C6- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH y en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

(g) hetAr¹alquil C1-C3-, en el que hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 independientemente seleccionados;

(h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

(i) (hetCyc^a)alquil C1-C3-,

(j) hetCyc^a-,

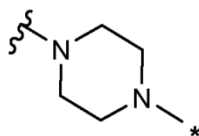
(k) cicloalquil C3-C6-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

(l) (alquil C1-C4)C(=O)O-alquil C1-C6-, en el que cada una de las porciones alquilo C1-C4 y alquilo C1-C6 está opcional e independientemente sustituido con 1-3 fluoros, o

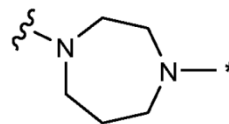
(m) (R¹R²N)C(=O)alquil C1-C6-, en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

hetCyc^a- es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y flúor, o en el que hetCyc^a está sustituido con oxo;

e Anillo D es



o



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión al grupo E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo;

E es

(a) hidrógeno,

(c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(d) (alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en el que R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,

(e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,

(g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)- en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, OH y (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O,

(h) Ar¹alquil C1-C6-,

(i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂-, en el que cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6,

(j) hetAr²alquil C1-C6- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6,

(l) hetAr²C(=O)-,

(m) hetCyc¹C(=O)-,

(n) hetCyc¹alquil C1-C6-,

(o) R³R⁴NC(=O)- o (cc) hetAr²;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- en el que R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y (hetAr^a)alquil C1-C6- en el que hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, o Ar¹ es un anillo fenilo condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S o un anillo heteroarilo, bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en el que hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- y cicloalquilo C3-C6;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico, saturado, de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C1-C6 y halógeno; y R⁴ es alquilo C1-C6.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir.

En una realización de Fórmula **I-A**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH.

En una realización de Fórmula **I-A**, A es CN.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN.

En una realización de Fórmula **I-A**, B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

En una realización de Fórmula **I-A**, B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6.

En una realización de Fórmula **I-A**, B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización de Fórmula **I-A**, B es (alcoxi C1-C6)alquil C2-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

En una realización de Fórmula **I-A**, B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, la porción alquilo está sin sustituir.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; y B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; y B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, B es (alcoxi C1-C6)alquil C2-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; y B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

En una realización de Fórmula **I-A**, E es Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o Ar¹(C1-C6 alquil)C(=O)-, en el que Ar¹ y hetAr² son como se definen para la Fórmula **I-A**.

En una realización de Fórmula **I-A**, E es Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o Ar¹(C1-C6 alquil)C(=O)-, en el que Ar¹ es un fenilo sin sustituir y hetAr² es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

En una realización de Fórmula **I-A**, hetAr² es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y E es Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que Ar¹ y hetAr² son como se definen para la Fórmula **I-A**.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que Ar¹ y hetAr² son como se definen para la Fórmula **I-A**.

En una realización de Fórmula **I-A**, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi

C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar¹alquil C1-C6- en el que Ar¹ es como se define para la Fórmula I-A.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr² es como se define para la Fórmula I-A.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; o E es Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6 y Ar¹ es como se define para la Fórmula I-A.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y E es Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que Ar¹ y hetAr² son como se definen para la Fórmula I-A. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y E es Ar¹alquil C1-C6- en el que Ar¹ es como se define para la Fórmula I-A. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y E es hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr² es como se define para la Fórmula I-A. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y E es Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6 y Ar¹ es como se define para la Fórmula I-A. En una realización, Ar¹ es un fenilo sin sustituir. En una realización, B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X² es N; X¹, X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (hetCyc^a)C1-C3 alquil-; y E es Ar¹alquil C1-C6- o Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6 y hetCyc^a y Ar¹ son como se definen para la Fórmula I-A.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X² es N; X¹, X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6 y Ar¹ es como se define para la Fórmula I-A.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X² es N; X¹, X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es Ar¹alquil C1-C6- y Ar¹ es como se define para la Fórmula I-A.

En una realización de Fórmula I-A, el Anillo D está sin sustituir; X² es N; X¹, X³ y X⁴ son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-; y E es Ar¹alquil C1-C6- y hetCyc^a y Ar¹ son como se definen para la Fórmula I-A.

En una realización, la Formula I incluye compuestos de Fórmula I-B, en la que:

X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CH, CF o N, en el que cero, uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;

A es H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, ciclopropilo, -CH₂CN o -CH(CN)CH₃;

B es

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(c) hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o un anillo cicloalquilideno C3-C6,

(d) dihidroxialquil C3-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6,

(e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(f) (R¹R²N)alquil C1-C6- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH y en la que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

(g) hetAr¹alquil C1-C3-, en el que hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes alquilo C1-C6 independientemente seleccionados;

(h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

(i) (hetCyc^a)alquil C1-C3-,

(j) hetCyc^a-,

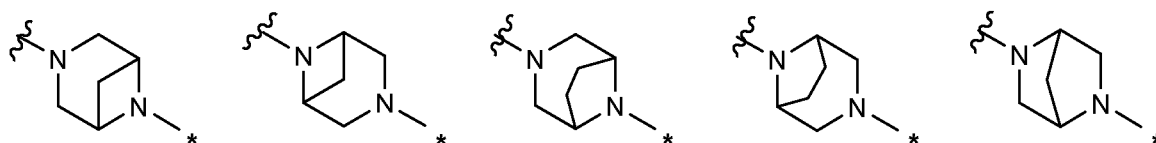
(k) cicloalquil C3-C6-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

(l) (alquil C1-C4)C(=O)O-alquil C1-C6-, en el que cada una de las porciones alquilo C1-C4 y alquilo C1-C6 está opcional e independientemente sustituido con 1-3 fluoros, o

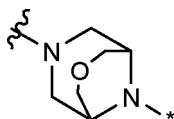
(m) (R¹R²N)C(=O)alquil C1-C6-, en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

hetCyc^a- es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6-, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y flúor, o en el que hetCyc^a está sustituido con oxo;

e Anillo D es



o



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo;

E es

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C1-C6,

(c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-,

(d) (alquil C1-C6)C(=O)-,

(e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)-,

(f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,

(g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)-,

(h) Ar¹alquil C1-C6-,

(i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción de alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6-, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂-, en el que cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6,

(j) hetAr²alquil C1-C6- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6,

(l) hetAr²C(=O)-,

(m) hetCyc¹C(=O)-,

(o) R³R⁴NC(=O)-,

(p) Ar¹R³NC(=O)-,

(q) hetAr²N(R³)C(=O)-,

(r) (alquil C1-C6)SO₂- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(t) hetAr²SO₂-,

(u) N-(alquil C1-C6)piridinonilo,

(v) Ar¹C(=O)-,

(w) Ar¹O-C(=O)-,

(x) (cicloalquil C3-C6)CH₂C(=O)-,

(y) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)SO₂-,

(z) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-,

(aa) $\text{hetCyc}^1\text{-O-C(=O)-}$,
(bb) $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2\text{-C(=O)-}$ o (cc) hetAr^2 ;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $\text{R}^e\text{R}^f\text{N-}$ en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, y $(\text{R}^p\text{R}^q\text{N})\text{alcoxi C1-C6-}$ en el que R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y $(\text{hetAr}^a)\text{alquil C1-C6-}$ en el que hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, o Ar^1 es un anillo fenilo condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O;

hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S o un anillo heteroarilo, bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en el que hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $\text{R}^e\text{R}^f\text{N-}$ en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, OH, $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alcoxi C1-C6-}$ y cicloalquilo C3-C6;

hetCyc^1 es un anillo heterocíclico, saturado, de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C1-C6 y halógeno;

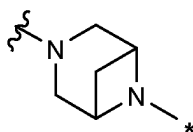
R^3 es H o alquilo C1-C6; y
 R^4 es alquilo C1-C6.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

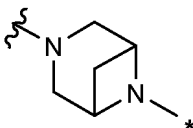
En una realización de Fórmula I-B, A es CN.

En una realización de Fórmula I-B, e Anillo D es



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo.

En una realización de Fórmula I-B, e Anillo D es



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en el que el Anillo D está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I-B, B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; hidroxialquilo C2-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; $\text{hetAr}^1\text{alquil C1-C3-}$; o $(\text{hetCyc}^a)\text{alquil C1-C3-}$; en el que hetAr^1 y hetCyc^a son como se define para la Fórmula I-B.

En una realización de Fórmula I-B, B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización de Fórmula I-B, B es alquilo C1-C6.

En una realización de Fórmula I-B, B es $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxialquilo C2-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6.

En una realización de Fórmula I-B, B es $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización de Fórmula I-B, B es $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C2-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

En una realización de Fórmula I-B, B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente

sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

En una realización de Fórmula **I-B**, B es hetAr¹alquil C1-C3-, en la que hetAr¹ es como se define para la Fórmula **I-B**.

En una realización de Fórmula **I-B**, B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-; en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B.

- 5 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; y B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización de Fórmula **I-B**, B es alquilo C1-C6.

- 10 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; y B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

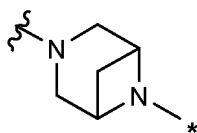
En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; y B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

- 15 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; y B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

- 20 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; y B es hetAr¹alquil C1-C3-, en la que hetAr¹ es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH

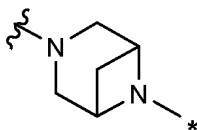
En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; y B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-; en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

- 25 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y el Anillo D es



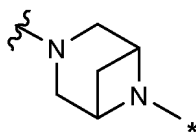
- 30 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización de Fórmula **I-B**, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

- 35 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y el Anillo D es



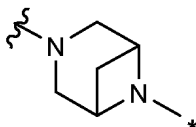
- 40 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización de Fórmula **I-B**, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

- 45 En una realización de Fórmula **I-B**, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH o X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y el Anillo D es



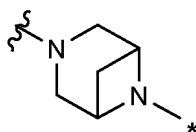
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en el que el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 5 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hetAr¹alquil C1-C3-, en la que hetAr¹ es como se define para la Fórmula I-B; y el Anillo D es



- 10 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización de Fórmula I-B, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

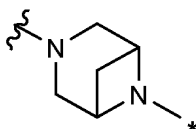
- 15 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-; en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B; y el Anillo D es



- 20 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo. En una realización de Fórmula I-B, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

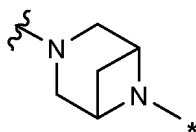
- 25 En una realización de Fórmula I-B, E es hetAr²alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hetAr²C(=O)-, Ar¹R³NC(=O)- o (alquil C1-C6)SO₂-, en el que hetAr², Ar¹ y R³ son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización, hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

- 30 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



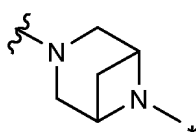
- 35 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr²alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hetAr²C(=O)-, Ar¹R³NC(=O)- o (alquil C1-C6)SO₂- en el que hetAr², Ar¹ y R³ son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización de Fórmula I-B, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 40 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



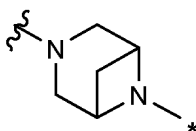
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización de Fórmula **I-B**, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



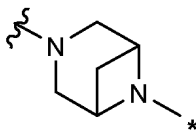
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización de Fórmula **I-B**, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



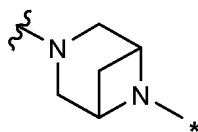
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{Ar}^1 \text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ en el que Ar^1 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización de Fórmula **I-B**, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH o X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



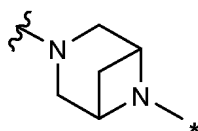
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2-$. En una realización de Fórmula **I-B**, dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



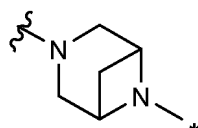
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ o (alquil C1-C6) SO_2- en el que hetAr^2 , Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 10 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



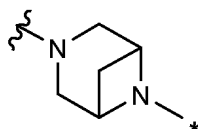
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ o (alquil C1-C6) SO_2- en el que hetAr^2 , Ar^1 y R^3 y son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



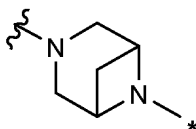
- 25 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ o (alquil C1-C6) SO_2- en el que hetAr^2 , Ar^1 y R^3 y son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hetAr^1 alquil C1-C3-, en la que hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



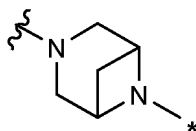
- 35 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ o (alquil C1-C6) SO_2- en el que hetAr^2 , Ar^1 y R^3 y son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-, en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



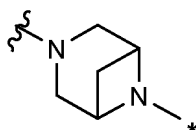
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr²alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hetAr²C(=O)-, Ar¹R³NC(=O)- o (alquil C1-C6)SO₂- en el que hetAr², Ar¹ y R³ y son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



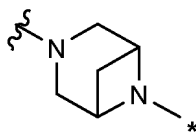
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr²alquilo C1-C6, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr² es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



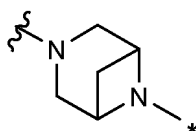
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr²C(=O)-, en el que hetAr² es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



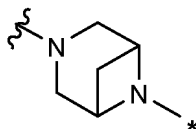
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{Ar}^1 \text{R}^3 \text{NC}(=\text{O})-$ en el que Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



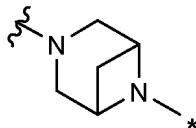
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2-$. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



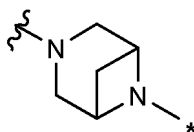
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{hetAr}^2\text{alquilo C1-C6}$ en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Ar}^1\text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ o $(\text{alquil C1-C6})\text{SO}_2-$ en el que hetAr^2 , Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es $(\text{alcoxi C1-C6})\text{alquil C1-C6-}$ opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



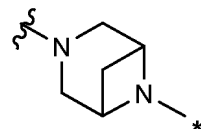
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{hetAr}^2\text{alquilo C1-C6}$, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula I-B. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



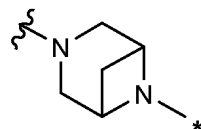
5 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$, en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización dicho Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2
10 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

15 En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



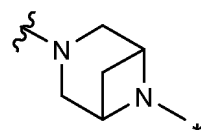
20 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{Ar}^1 \text{R}^3\text{NC}(=\text{O})-$ en el que Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

25 En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; e Anillo D es



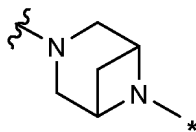
30 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es (alquil C1-C6) SO_2- . En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6-; e Anillo D es



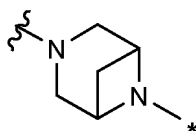
35 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})$, en el que hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4
40 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6-; e Anillo D es



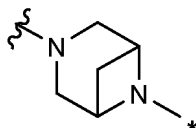
- 5 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6 en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, en el que hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 10 En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6-; e Anillo D es



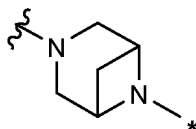
- 15 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})$, en el que hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 20 En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



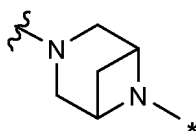
- 25 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $\text{Ar}^1\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})$ y Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 30 En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



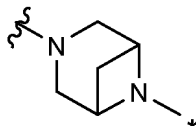
- 35 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es hetAr^2 alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})$ -, y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



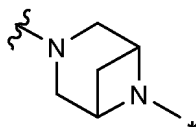
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $\text{hetAr}^2\text{alquil C1-C6-}$ en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 5 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



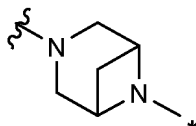
- 10 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $\text{hetAr}^2\text{C(=O)-}$ y hetAr^2 es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



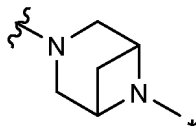
- 15 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $\text{hetAr}^2\text{alquil C1-C6-}$ en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

- 20 En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; e Anillo D es



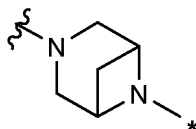
- 25 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 ; el asterisco indica el punto de unión a E; y E es $\text{hetAr}^2\text{alquil C1-C6-}$ en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es $\text{hetAr}^1\text{alquil C1-C3-}$, en la que hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



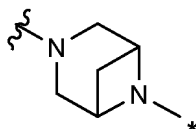
- 30 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{hetAr}^2\text{alquilo C1-C6-}$, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hetAr^1 alquil C1-C3-, en la que hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



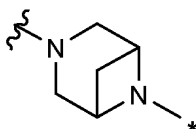
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})$ -, en el que hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hetAr^1 alquil C1-C3-, en la que hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



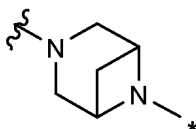
en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es $\text{Ar}^1 \text{R}^3\text{NC}(=\text{O})$ - en el que Ar^1 y R^3 son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es hetAr^1 alquil C1-C3-, en la que hetAr^1 es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es (alquil C1-C6) SO_2 -. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X^1 es N; y X^2 , X^3 y X^4 son CH. En una realización, X^1 y X^3 son N; y X^2 y X^4 son CH.

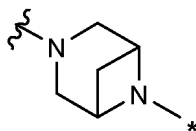
En una realización de Fórmula **I-B**, X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH; o X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-, en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr^2 alquilo C1-C6, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I-B**. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente

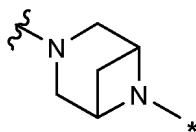
seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X¹ es N; y X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

- 5 En una realización de Fórmula I-B, X¹ es N, y X², X³ y X⁴ son CH; o X¹ y X³ son N y X² y X⁴ son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-, en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



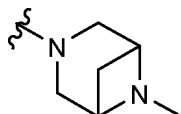
- 10 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es hetAr²C(=O)-, en el que hetAr² es como se define para la Fórmula I-B. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con uno o
- 15 más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una realización, X¹ es N; y X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.

En una realización de Fórmula I-B, X¹ es N, y X², X³ y X⁴ son CH; o X¹ y X³ son N y X² y X⁴ son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-, en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



- 20 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es Ar¹ R³NC(=O)- en el que Ar¹ y R³ son como se definen para la Fórmula I-B. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X¹ es N; y X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.
- 25

En una realización de Fórmula I-B, X¹ es N, y X², X³ y X⁴ son CH; o X¹ y X³ son N y X² y X⁴ son CH; y A es CN; B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-, en la que hetCyc^a es como se define para la Fórmula I-B; e Anillo D es



- 30 en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ y X⁴, y el asterisco indica el punto de unión a E, en la que el Anillo D está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo; y E es (alquil C1-C6)SO₂-. En una realización, el Anillo D está sin sustituir. En una realización, X¹ es N; y X², X³ y X⁴ son CH. En una realización, X¹ y X³ son N; y X² y X⁴ son CH.
- 35

En una realización, la Fórmula I incluye compuestos de Fórmula I-C en la que:

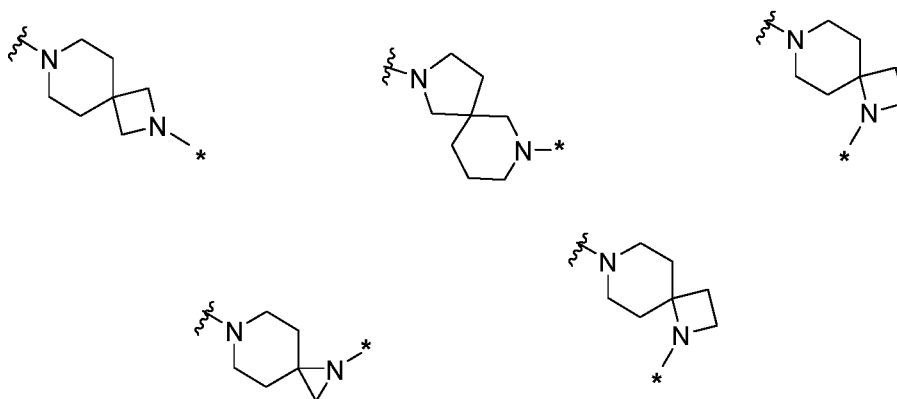
X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CH, CF o N, en el que cero, uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;
A es H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, ciclopropilo, -CH₂CN o -CH(CN)CH₃;
B es

40

- (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(c) hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
(d) dihidroxialquil C3-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
- 45

- (e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (f) (R¹R²N)alquil C1-C6- en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);
 (g) hetAr¹alquil C1-C3-, en el que hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 independientemente seleccionados;
 (h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-,
 (i) (hetCyc^a)alquil C1-C3-, o
 (j) hetCyc^a;

hetCyc^a es un anillo heterocíclico 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y está opcionalmente sustituido con OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o hidroxialquil C1-C6-;
 e Anillo D es



en la que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X¹, X², X³ X⁴; el asterisco indica el punto de unión a E;
 E es

- (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (d) (alquil C1-C6)C(=O)- en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente R⁹R^hN- en el que R⁹ y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,
 (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
 (1) hetAr²C(=O)-,
 (o) R³R⁴NC(=O)-,
 (s) Ar¹SO₂-,
 (t) hetAr²SO₂-,
 (v) Ar¹C(=O)-,
 (cc) hetAr², o
 (dd) cicloalquilo C3-C6;

R³ es H o alquilo C1-C6; y
 R⁴ es alquilo C1-C6.

En una realización de Fórmula I-C, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH.

En una realización de Fórmula I-C, A es CN.

En una realización de Fórmula I-C, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN.

En una realización de Fórmula I-C, B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6.

En una realización de Fórmula I-C, B es (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una realización de Fórmula I-C, B es (alcoxi C1-C6)alquil C2-C6-opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

En una realización de Fórmula I-C, B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

En una realización de Fórmula I-C, X¹ es N; X², X³ y X⁴ son CH; y A es CN; y B es (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

En una realización de Fórmula I-C, X^2 es N; X^1 , X^3 y X^4 son CH; y A es CN; B es hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6; y E es (alcoxi C1-C6)C(=O)-.

En una realización de Fórmula I-C, X^1 es N; X^2 , X^3 y X^4 son CH; y A es CN; y B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6. En una realización, la porción alquilo del grupo B está sin sustituir.

Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos las cuales no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I incluyen sales de ácido di-trifluoroacético, monoclóhidrato, diclorhidrato y ácido trifluoroacético. En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen sales de ácido trifluoroacético y diclorhidrato.

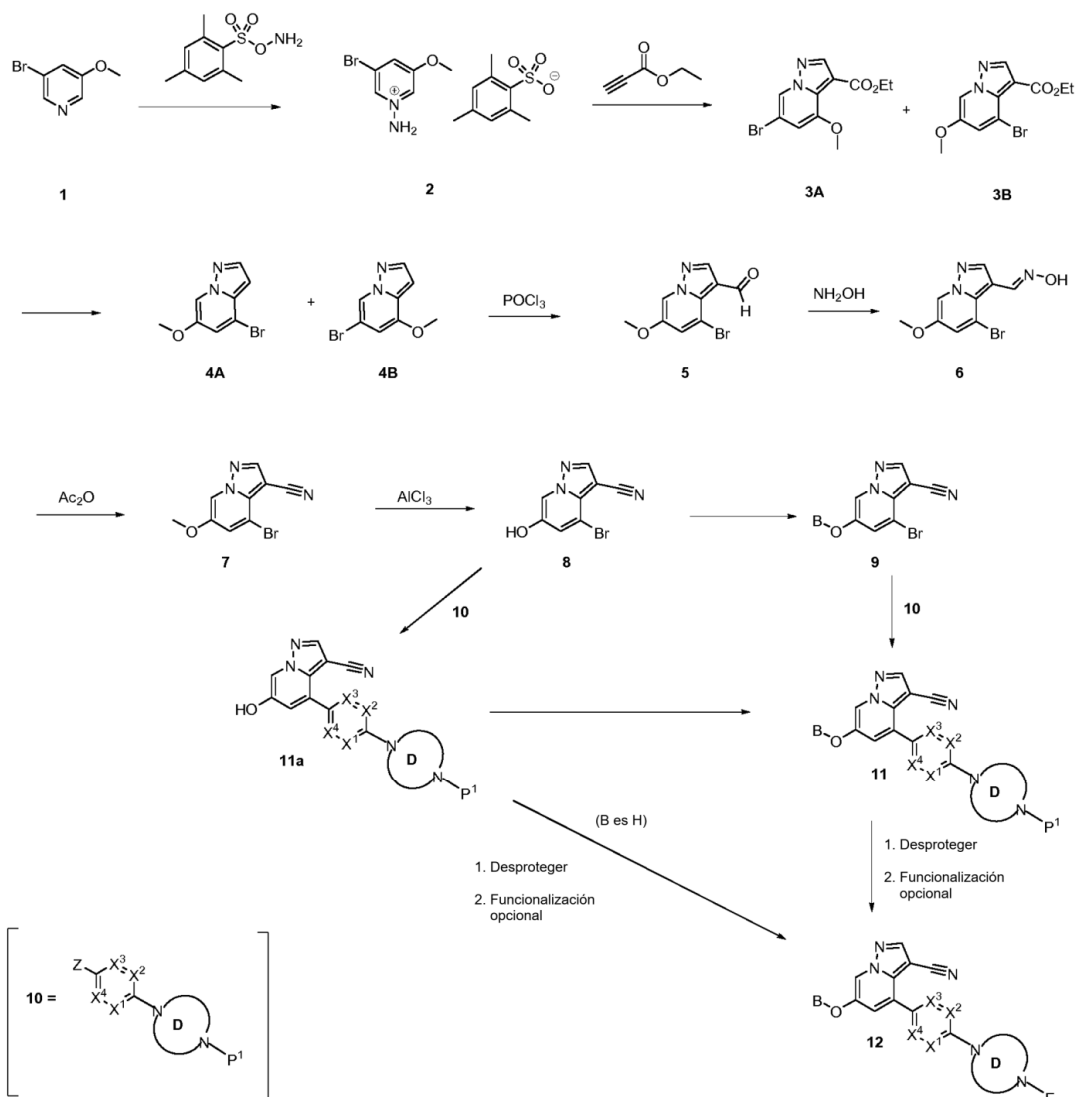
Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I y sales de los mismos pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, agua y etanol.

En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-561 y estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, los compuestos de los Ejemplos 1-561 están en la forma de base libre. En una realización, los compuestos de los Ejemplos 1-561 son sales diclorhidrato y ácido trifluoroacético.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el compuesto, o la sal o composición del mismo es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el paciente que está siendo tratado con el mismo.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, con abundancia natural o en forma isotópica enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F , ^{19}F o mezclas de los mismos. Los compuestos proporcionados en el presente documento también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, que incluyen compuestos radiactivos, en los que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de imagen en vivo.

Con fines ilustrativos, los Esquemas 1-6 muestran los procedimientos generales para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento, así como intermedios clave. Para obtener una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los Esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.



El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **12** en el que A es CN, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I.

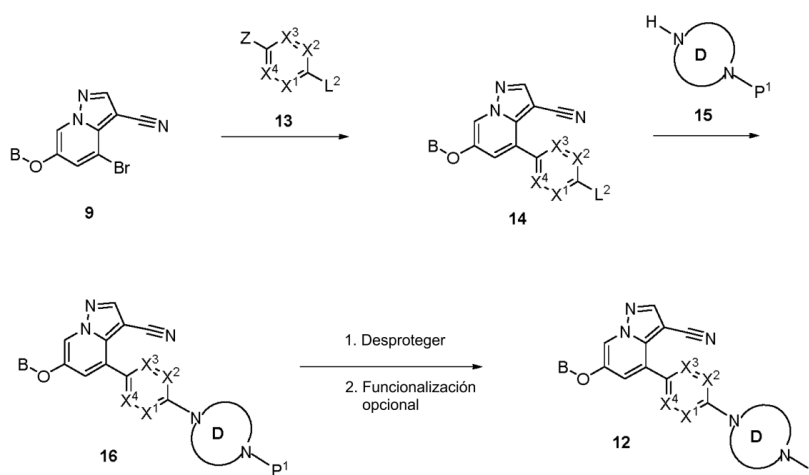
El compuesto **2** se obtiene tratando 3-bromo-5-metoxipiridina (compuesto **1**), que está disponible comercialmente, con O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina. La O-mesitilsulfonylhidroxilamina puede prepararse como se describe en Mendiola, J., y col., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. El compuesto **2** puede hacerse reaccionar con propiolato de etilo para proporcionar una mezcla de los compuestos **3A** y **3B**, los cuales normalmente se obtienen en una proporción de aproximadamente 2:1 a 9:1, respectivamente. La mezcla de los compuestos **3A** y **3B** puede tratarse con HBr al 48 % a temperatura elevadas, seguido de recristalización o purificaciones por cromatografía, para aislar el compuesto **4A** como el isómero menor y el compuesto **4B** como el isómero principal. Después del aislamiento, el compuesto **4A** puede tratarse con POCl₃ para proporcionar el compuesto **5**. El grupo formilo puede convertirse en un grupo oxima usando NH₂OH para proporcionar el compuesto **6**. El grupo oxima puede convertirse en un grupo nitrilo usando anhídrido acético para proporcionar el compuesto **7**. El grupo metoxi del compuesto **7** puede convertirse en un grupo hidroxilo tratando el compuesto **7** con tricloruro de aluminio para proporcionar el compuesto **8**.

Para preparar el compuesto **12** en el que B es hidrógeno, el compuesto **12** puede prepararse acoplando el compuesto **8** con el compuesto correspondiente de éster borónico **10** (en el que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; P¹ es un grupo amino protector; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o alquilo (C1-6), o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-C3) para proporcionar el compuesto **11a** usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de

acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperatura elevadas). El grupo protector P^1 en el Anillo D del compuesto **11a** puede retirarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede retirarse tratando el compuesto **11a** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para proporcionar el compuesto **12** en el que B es hidrógeno y E es hidrógeno. Como alternativa, el anillo D desprotegido puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratarse con un reactivo apropiado) para introducir el grupo E en condiciones convencionales, tales como se describe a continuación para proporcionar el compuesto **12** en el que B es hidrógeno y E es como se define para la fórmula I, excepto que E es no hidrógeno.

Como alternativa, para preparar el compuesto **12** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **11a** puede hacerse reaccionar con alquil C1-C6-OH opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-OH, dihidroxialquil C3-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})$ alquil C1-C6-OH en el que R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula I, hetAr^1 alquil C1-C3-OH, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-OH, (hetCyc^a) alquil C1-C3-OH o hetCyc^a -OH, en el que hetAr^1 y hetCyc^a se definen para la Fórmula I, y en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector, en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, PPh_3 y azodicarboxilato de diisopropilo) para proporcionar el compuesto **11**. Después, el compuesto **12** puede prepararse a partir del compuesto **11** como se ha descrito anteriormente, seguido de la retirada del grupo protector en B si está presente.

Como un procedimiento alternativo para preparar el compuesto **12** en el que B es como se define para la Fórmula I que no sea hidrógeno, el compuesto **9** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **8** con alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-X, dihidroxialquil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, $(\text{R}^1\text{R}^2\text{N})$ alquil C1-C6-X en el que R^1 y R^2 son como se definen para la Fórmula I, hetAr^1 alquil C1-C3-X, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-X, (hetCyc^a) alquil C1-C3-X o hetCyc^a -X, en el que hetAr^1 y hetCyc^a se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (un haluro o triflato), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, un carbonato alcalino metálico, carbonato potásico), en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si el grupo B tiene uno o dos grupos hidroxilo adicionales). Por ejemplo, cuando B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto **9** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **8** con alquil C1-C6-X en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato. Después, el compuesto **11** puede prepararse acoplando el compuesto **9** con el compuesto correspondiente de éster borónico **10** usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperatura elevadas). Después, el compuesto **12** puede prepararse a partir del compuesto **11** como se ha descrito anteriormente, seguido de la retirada del grupo protector en B si está presente.



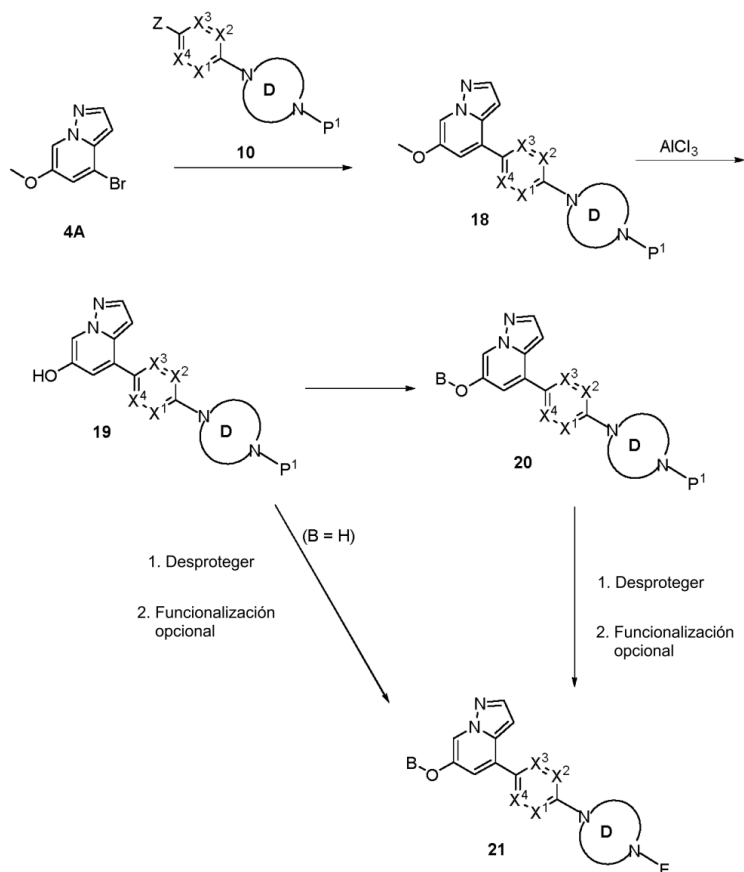
ESQUEMA 2

El Esquema 2 muestra otro esquema general para la síntesis del compuesto **12** en el que A es CN, y B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I.

El compuesto **9** (preparado, por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) en el que B es como se define para la Fórmula I, puede acoplarse con el correspondiente éster borónico **13** (en el que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula I; L^2 es un grupo saliente, un triflato o haluro); Z es $-\text{B}(\text{OR}^x)(\text{OR}^y)$ y R^2 y R^y son H o alquilo (C1-6), o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-C3), usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo,

Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperatura elevadas) para proporcionar el compuesto **14**. El compuesto **16** puede prepararse acoplando el compuesto **14** con el compuesto **15** en el que el Anillo D es como se define para la Fórmula I y P¹ es un grupo amino protector, en condiciones S_NAr apropiadas (por ejemplo, opcionalmente en presencia de K₂CO₃ y una temperatura elevada).

- 5 El grupo protector P¹ en el Anillo D del compuesto **16** puede retirarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede retirarse tratando el compuesto **1** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para proporcionar el compuesto **12** en el que E es H. Como alternativa, el Anillo D desprotegido puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratarse con un reactivo apropiado) para introducir el grupo E en las condiciones convencionales descritas a continuación para proporcionar el compuesto **12** en el que E es como se define para la fórmula I, excepto que E no es H.
- 10



ESQUEMA 3

El Esquema 3 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **21** en el que A es H, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I.

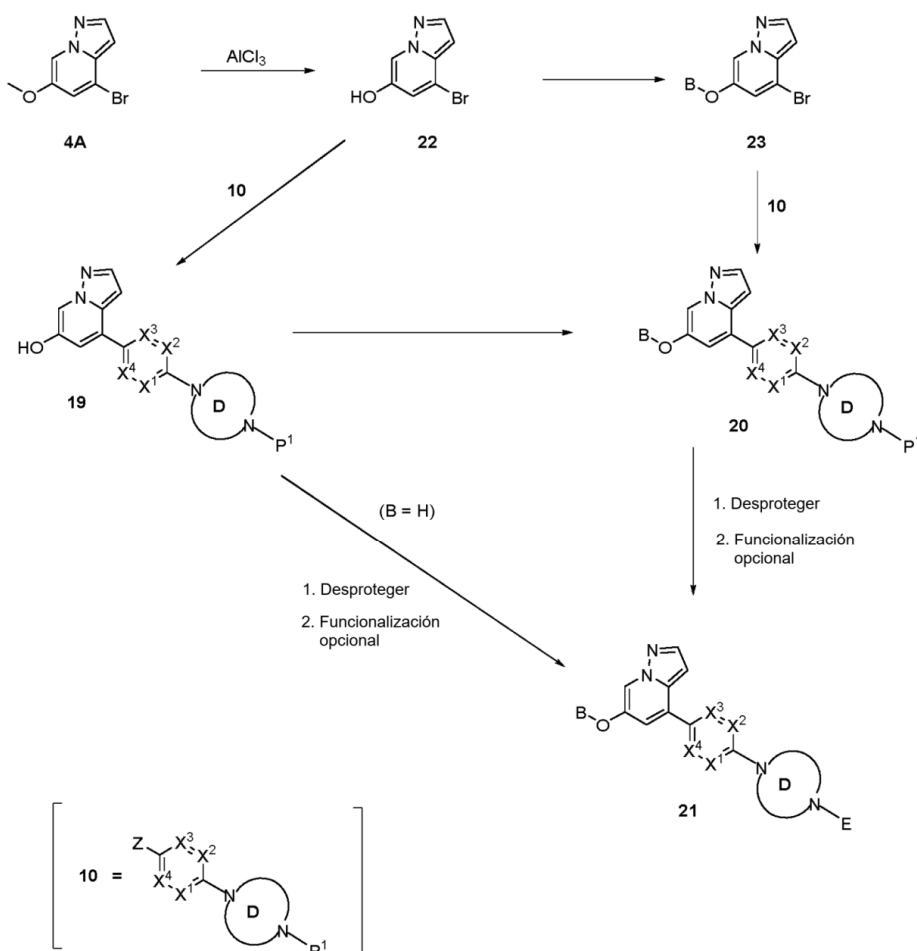
- 15 El compuesto **18** puede prepararse acoplando el compuesto **4A** (preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con el compuesto correspondiente de éster borónico **10** (en el que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; P¹ es un grupo amino protector; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^x y R^y son H o alquilo (C1-6), o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-C3) usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperatura elevadas. El compuesto **19** puede prepararse tratando el compuesto **18** con tricloruro de aluminio.
- 20

- 25 Para preparar el compuesto **21** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **20** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **19** con un reactivo alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-X, dihidroxialquil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquil C1-C6-X en el que R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I, hetAr¹alquil C1-C3-X, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-X, (hetCyc^a)alquil C1-C3-X o hetCyc^a-X, en el que hetAr¹ y

hetCyc^a son como se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (un haluro o triflato), en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si el grupo B tiene uno o dos grupos hidroxilo adicionales). Por ejemplo, cuando B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **19** con un alquil C1-C6-X en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno, Br o Cl. El grupo protector P¹ en el Anillo D del compuesto **20** puede retirarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede retirarse tratando el compuesto **20** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para proporcionar el compuesto **21** en el que E es H. Como alternativa, el Anillo D desprotegido del compuesto **21** puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratarse con un reactivo apropiado) para introducir el grupo E en las condiciones convencionales descritas a continuación para proporcionar el compuesto **21** en el que E es como se define para la fórmula I, excepto que E no es H.

Como alternativa, para preparar el compuesto **21** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **19** puede hacerse reaccionar con alquil C1-C6-OH opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-OH, dihidroxialquil C3-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquil C1-C6-OH en el que R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I, hetAr¹alquil C1-C3-OH, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-OH, (hetCyc^a)alquil C1-C3-OH o hetCyc^a-OH, en el que hetAr¹ y hetCyc^a se definen para la Fórmula I, en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector, en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, PPh₃ y azodicarboxilato de diisopropilo) para proporcionar el compuesto **20**. Después, el compuesto **21** puede prepararse a partir del compuesto **20** como se ha descrito anteriormente, seguido de la retirada del grupo protector en B si está presente.

Cuando el grupo B es hidrógeno, el compuesto **21** puede prepararse a partir del compuesto **19** de acuerdo con las etapas de desprotección y funcionalización opcional descritas en el presente documento.



ESQUEMA 4

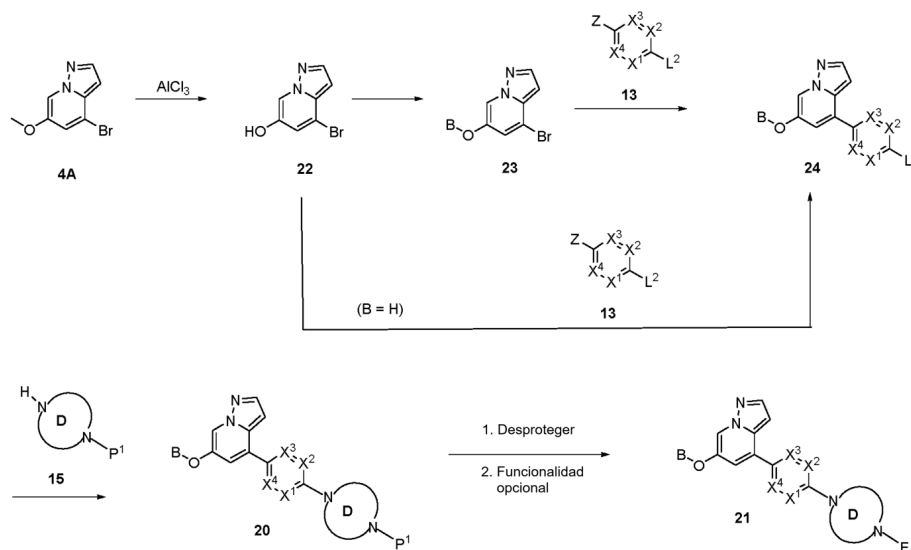
El Esquema 4 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del compuesto **21** en el que A es H, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I.

El compuesto **22** puede prepararse tratando el compuesto **4A** (preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con tricloruro de aluminio.

- 5 Para preparar el compuesto **21** en el que B es hidrógeno, el compuesto **19** puede prepararse acoplando el compuesto **22** con el compuesto correspondiente de éster borónico **10** (en el que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; P¹ es un grupo amino protector; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o alquilo (C1-6), o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-C3) usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperatura elevadas). El compuesto **21** puede prepararse a partir del compuesto **19** de acuerdo con el procedimiento descrito para el Esquema 3.

- 15 Como alternativa, para preparar el compuesto **21** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **23** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **22** con alquilo C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquilo C2-C6-X, dihidroxialquilo C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquilo C1-C6-X en el que R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I, hetAr¹alquilo C1-C3-X, (cicloalquilo C3-C6)alquilo C1-C3-X, (hetCyc^a)alquilo C1-C3-X o hetCyc^a-X, en el que hetAr¹ y hetCyc^a se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (un haluro o triflato), en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si el grupo B tiene uno o dos grupos hidroxilo adicionales). Por ejemplo, cuando B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto **23** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **22** con un alquilo C1-C6-X en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno Br o Cl o un triflato. El compuesto **20** puede prepararse acoplando el compuesto **23** con el compuesto **10** como se describe en el Esquema 3. El compuesto **21** puede prepararse a partir del compuesto **20** de acuerdo con el procedimiento descrito para el Esquema 3.

- 30 Como alternativa, para preparar el compuesto **21** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **19** puede hacerse reaccionar con alquilo C1-C6-OH opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquilo C2-C6-OH, dihidroxialquilo C3-C6-OH, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquilo C1-C6-OH en el que R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I, hetAr¹alquilo C1-C3-OH, (cicloalquilo C3-C6)alquilo C1-C3-OH, (hetCyc^a)alquilo C1-C3-OH o hetCyc^a-OH, en el que hetAr¹ y hetCyc^a se definen para la Fórmula I, en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector, en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, PPh₃ y azodicarboxilato de diisopropilo) para proporcionar el compuesto **20**. Después, el compuesto **21** puede prepararse a partir del compuesto **20** como se describe para el Esquema 3, seguido de la retirada del grupo protector en B si está presente.



ESQUEMA 5

El Esquema 5 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del compuesto **21** en el que A es H, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I.

El compuesto **22** puede prepararse tratando el compuesto **4A** (preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con tricloruro de aluminio.

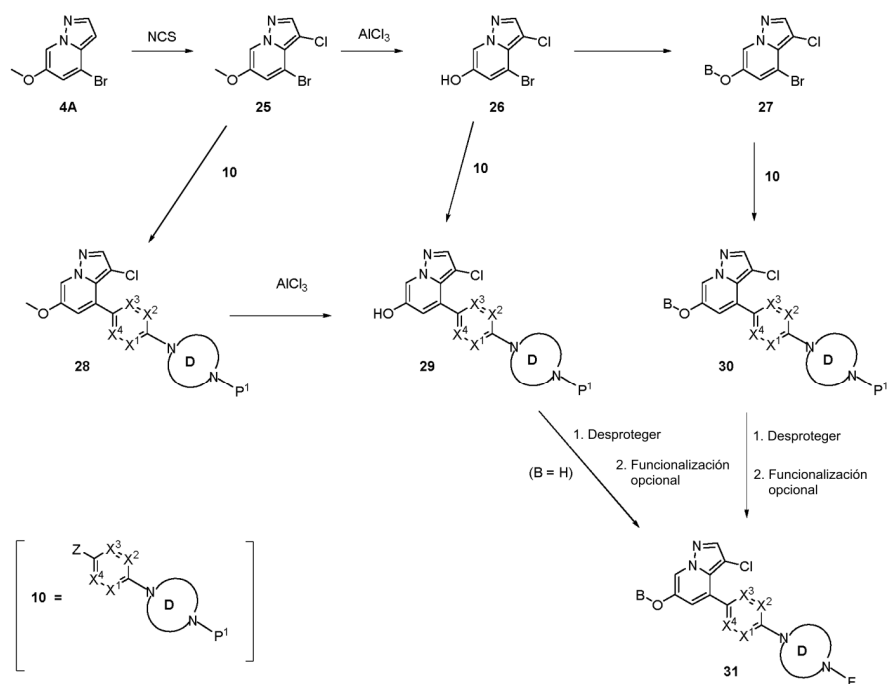
Para preparar el compuesto **21** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **23** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **22** con alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-X, dihidroxialquil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquil C1-C6-X en el que R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I, hetAr¹alquil C1-C3-X, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-X, (hetCyc^a)alquil C1-C3-X o hetCyc^a-X, en el que hetAr¹ y hetCyc^a se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (un haluro o triflato), en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si el grupo B tiene uno o dos grupos hidroxilo adicionales). Por ejemplo, cuando B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **22** con un alquil C1-C6-X en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno, Br o Cl, o triflato.

El compuesto **24** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **23** con el éster borónico **13** (en el que X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; L² es un triflato o haluro); Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o alquilo (C1-6) o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-3) usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperatura elevadas).

Para preparar el compuesto **21** en el que B es hidrógeno, el compuesto **24** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **22** directamente con el compuesto **13** como se ha descrito anteriormente.

El compuesto **20** puede prepararse acoplando el compuesto **24** con el compuesto **15** en el que P¹ es un grupo amino protector en condiciones apropiadas de S_NAr (por ejemplo, opcionalmente en presencia de K₂CO₃ y una temperatura elevada).

El compuesto **21** puede prepararse a partir del compuesto **20** de acuerdo con el procedimiento descrito para el Esquema 3.



ESQUEMA 6

El Esquema 6 muestra un esquema general para la síntesis del Compuesto **31** en el que A es Cl, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I.

El compuesto **25** puede prepararse tratando el compuesto **4A** (preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con tricloruro de aluminio.

El compuesto **26** puede prepararse tratando el compuesto **25** con tricloruro de aluminio.

Para preparar el compuesto **31** en el que B es como se define para la Fórmula I distinto de hidrógeno, el compuesto **27** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **26** con alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-X, dihidroxialquil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquil C1-C6-X en el que R¹ y R² son como se definen para la Fórmula I, hetAr¹alquil C1-C3-X, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-X, (hetCyc^a)alquil C1-C3-X o hetCyc^a-X, en el que hetAr¹ y hetCyc^a se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (un haluro o triflato), en el que cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si el grupo B tiene uno o dos grupos hidroxilo adicionales). Por ejemplo, cuando B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **26** con un alquil C1-C6-X en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros y X es un halógeno, Br o Cl, o un triflato.

Los compuestos **28** (en el que el grupo B es metilo), **29** (en el que el grupo B es hidrógeno) y **30** (en el que el grupo B es distinto de hidrógeno) puede prepararse acoplando los compuestos **25**, **26** y **27**, respectivamente, con el compuesto correspondiente de éster borónico **10** (en el que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; P¹ es un grupo amino protector; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o alquilo (C1-6), o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-C3) usando condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por ejemplo, condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃ en dioxano a temperatura elevadas).

El grupo protector P¹ en el Anillo D del compuesto **29** o **30** puede retirarse en condiciones convencionales (por ejemplo, un grupo Boc puede retirarse tratando el compuesto **29** o **30** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para proporcionar el compuesto **31** en el que E es H. Como alternativa, el Anillo D desprotegido puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratarse con un reactivo apropiado) para incluir el grupo E en las condiciones convencionales descritas a continuación para proporcionar el compuesto **31** en el que E es como se define para la fórmula I, excepto que E no es H.

El Anillo D de los compuestos **12**, **21** y **31** descrito en los Esquemas 1-6 puede funcionalizarse (es decir, hacer reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para incluir un grupo E, en el que E es cualquiera de los grupos E definidos para la Fórmula I con la excepción de hidrógeno, usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el término "funcionalizado" se refiere a un paso del proceso en el que un compuesto de Fórmula **12**, **21** o **31** en la que E es hidrógeno se hace reaccionar o se trata con un reactivo apropiado para proporcionar un compuesto de Fórmula **12**, **21** o **31** en la que E es como se define para Fórmula I que no sea hidrógeno.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en la que E es (alquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)C(=O)-; (cicloalquil C3-C6)C(=O)- (en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre N y O); Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- (en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6); hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- (en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6); o hetCyc¹(alquil C1-C6)C(=O)-, puede obtenerse tratando el compuesto **12** que tiene un Anillo D desprotegido (es decir, el compuesto **12** en el que E es hidrógeno) con un ácido carboxílico correspondiente usando condiciones convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo tratando el correspondiente ácido carboxílico con un agente de activación (por ejemplo, HATU), seguido de la adición del compuesto **12** que tiene un Anillo D desprotegido (es decir, en el que E es H) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA) en un disolvente apropiado (DMA) para proporcionar un compuesto **12** funcionalizado (es decir, en este caso, el compuesto **12** en el que E es (alquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)C(=O)-; (cicloalquil C3-C6)C(=O)- (en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre N y O); Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- (en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6); hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- (en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6); o hetCyc¹(alquil C1-C6)C(=O)-). Se puede utilizar la misma química con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta caso, los compuestos **21** y **31**, respectivamente, en el que E es (alquil C1-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)C(=O)-; (cicloalquil C3-C6)C(=O)- (en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre N y O); Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)- (en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6); hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)- (en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi (C1-C6)); o hetCyc¹(alquil C1-C6)C(=O)-).

Como otro ejemplo, un compuesto de Fórmula I en el que E es hetCyc¹C(=O)- o R³R⁴NC(=O)- puede prepararse activando primero el nitrógeno del anillo desprotegido en el Anillo D del compuesto **12** (es decir, en el que E es H) con trifosgeno en presencia de DIEA y en DCM, seguido de la adición de un reactivo de amina que tiene la fórmula

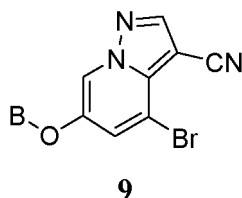
hetCyc¹-H o R³R⁴NH (en el que hetCyc¹-H es un heterociclo de 4-6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S en el que el anillo tiene al menos un átomo de N en el anillo y el "-H" indica que el hidrógeno es un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alcoxi C1-C6 seleccionados independientemente) para proporcionar un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en este caso, el compuesto **12** en el que E es hetCyc¹C(=O)- o R³R⁴NC(=O)-). Se puede utilizar la misma química con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta caso, los compuestos **21** y **31**, respectivamente, en el que E es hetCyc¹C(=O)- o R³R⁴NC(=O)-).

Como otro ejemplo, un compuesto de Fórmula I en la que E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hetCyc¹alquil C1-C6-, puede prepararse tratando el compuesto desprotegido **12** (es decir, en el que E es H) con un reactivo correspondiente que tiene la fórmula C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar¹alquil C1-C6-X, hetAr²alquil C1-C6-X o hetCyc¹alquil C1-C6-X en el que X es Br o Cl, en presencia de DIEA en un disolvente a temperaturas ambiente o elevada) para proporcionar un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en este caso, el compuesto **12** en el que E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hetCyc¹alquil C1-C6-). Se puede utilizar la misma química con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta caso, los compuestos **21** y **31**, respectivamente, en el que E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hetCyc¹alquil C1-C6-).

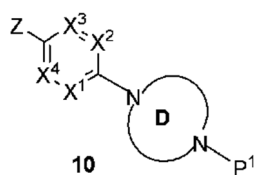
Como otro ejemplo, un compuesto de Fórmula I en la que E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hetCyc¹alquil C1-C6-), puede prepararse tratando el compuesto desprotegido **12** (es decir, en el que E es H), con el aldehído correspondiente, por ejemplo, (alquil C1-C5(C=O)H) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)(alquil C1-C5)C(=O)H opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; Ar¹(alquil C1-C5)C(=O)H; hetAr²(alquil C1-C5)C(=O)H; o hetCyc¹(alquil C1-C5)-C(=O)H, en presencia de un agente reductor, por ejemplo, NaBH(AcO)₃ para proporcionar un compuesto funcionalizado **12** (es decir, en este caso, el compuesto **12** en el que E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hetCyc¹alquil C1-C6-). Se puede utilizar la misma química con los compuestos **21** y **31** para preparar los compuestos funcionalizados **21** y **31** (es decir, en esta caso, los compuestos **21** y **31**, respectivamente, en el que E es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; Ar¹alquil C1-C6-, hetAr²alquil C1-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hetCyc¹alquil C1-C6-).

Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento el cual comprende:

(a) para un compuesto de Fórmula I en la que E es H, A es CN, -CH₂CN o -CH(CN)CH₃ y B, X¹, X², X³, X⁴ y el Anillo D son como se definen para la Fórmula I, acoplando un compuesto **9** correspondiente que tiene la fórmula



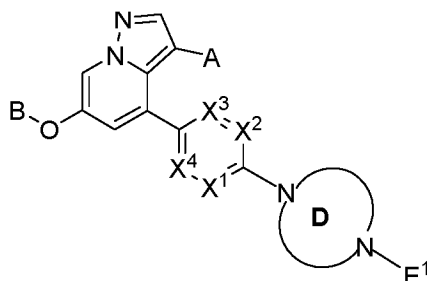
en la que B es como se define para la Fórmula I, con un éster borónico correspondiente de la fórmula **10**



en la que P¹ es un grupo amino protector, Z es -B(OR^x)(OR^y) en el que R^x y R^y son H o alquilo C1-C6, o R^x y R^y junto con los átomos a los cuales están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido

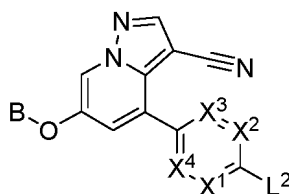
con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C3, y X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una de una base, seguido de la retirada del grupo protector; o

- 5 (b) para un compuesto de Fórmula I en la que A, B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I con la excepción de que E no es hidrógeno, funcionalizando un compuesto correspondiente de la fórmula



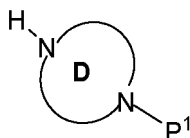
en la que A, el Anillo D, B, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I y E¹ es hidrógeno; o

- 10 (c) para un compuesto de Fórmula I en la que A es CN y el Anillo D, B, X¹, X², X³, X⁴ y E son como se definen para la Fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula 14



14

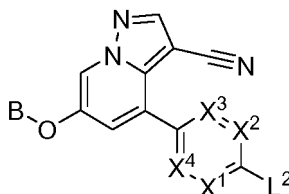
en la que B, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I y L² es un grupo saliente o átomo, con un compuesto de la fórmula 15



15

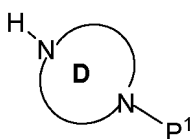
- 15 en la que P¹ es un grupo amino protector, seguido de la retirada del grupo protector P¹ y opcionalmente funcionalizando el Anillo D; o

(d) para un compuesto de Fórmula I en la que E es H, A es CN, y B, X¹, X², X³, X⁴ y el Anillo D son como se definen para la Fórmula I, acoplado un compuesto de fórmula 14



14

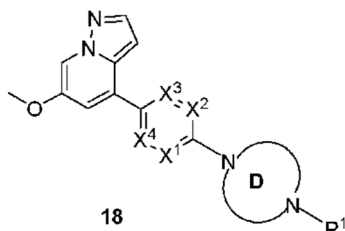
- 20 en la que L² es un grupo o átomo saliente y B, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I, con un compuesto de fórmula 15



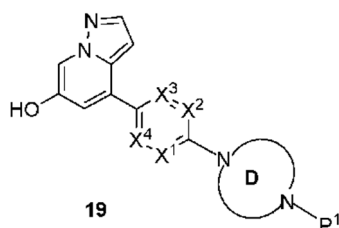
en la que P¹ es un grupo amino protector, seguido de la retirada del grupo protector P¹; o

(e) para un compuesto de Fórmula I en la que A es H, B es H, y X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se

definen para la Fórmula I, tratando un compuesto de fórmula **18**



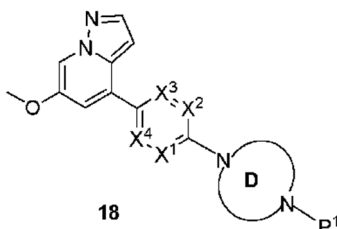
en la que P¹ es un grupo amino protector y X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D son como se definen para la Fórmula I, con tricloruro de aluminio para proporcionar el compuesto **19**



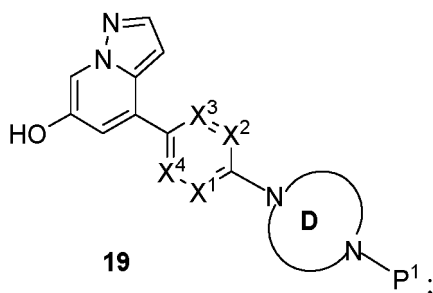
en el que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I y P¹ es un grupo amino protector; seguido de la retirada del grupo protector P¹ y opcionalmente funcionalizando el Anillo D; o

(f) para un compuesto de Fórmula I en la que A es H, B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquilo C2-C6, dihidroxialquilo C3-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquilo C1-C6, (hetAr¹)alquilo C1-C3, (cicloalquil C3-C6)alquilo C1-C3, (hetCyc^a)alquilo C1-C3 o hetCyc^a, en el que R¹, R², hetAr¹, hetCyc^a, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I,

(i) tratando un compuesto de fórmula **18**

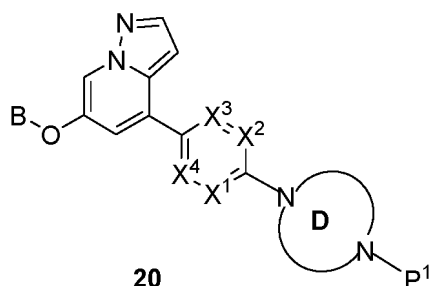


en la que P¹ es un grupo amino protector y X¹, X², X³, X⁴ y el Anillo D son como se definen para la Fórmula I, con tricloruro de aluminio para proporcionar el compuesto **19**



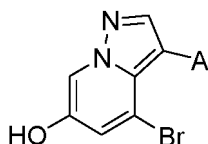
en el que el Anillo D es como se define para la Fórmula I, P¹ es un grupo amino protector, y X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I;

(ii) haciendo reaccionar el compuesto **19** con alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquil C2-C6-X en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6, dihidroxialquil C3-C6-X, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquil C1-C6-X, (hetAr¹)alquil C1-C3-X, (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-X, (hetCyc^a)alquil C1-C3-X o hetCyc^a-X, en el que R¹, R², hetAr¹ y hetCyc^a son como se definen para la Fórmula I y X es un haluro o un triflato, en presencia de una base, para proporcionar el compuesto **20**

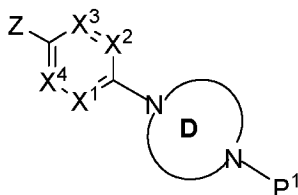


en el que el Anillo D es como se define para D de la Fórmula I, P¹ es un grupo amino protector, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I y B es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxialquilo C2-C6, dihidroxialquilo C3-C6, (alcoxi C1-C6)alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)alquilo C1-C6, (hetAr¹)alquilo C1-C3, (cicloalquil C3-C6)alquilo C1-C3, (hetCyc^a)alquilo C1-C3 o hetCyc^a, en el que R¹, R², hetAr¹, hetCyc^a son como se definen para la Fórmula I, seguido de la retirada del grupo protector P¹ y opcionalmente funcionalizando el Anillo D; o

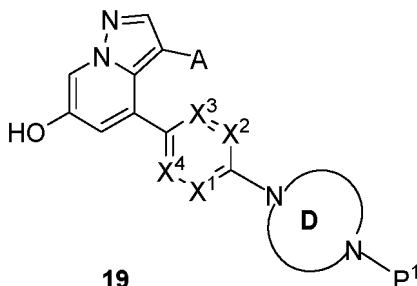
(g) para un compuesto de Fórmula I en el que A es H o Cl, B es H, y X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I, tratando un compuesto de fórmula



en el que A es H o Cl con un éster borónico correspondiente de fórmula **10**

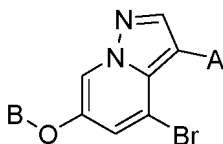


en la que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; P¹ es un grupo amino protector; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o alquilo (C1-6), o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados, forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C3, para proporcionar un compuesto de fórmula **19**



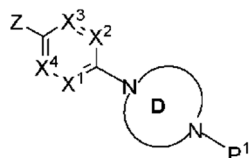
en la que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I, P¹ es un grupo amino protector y A es H o Cl, seguido de la retirada del grupo protector P¹ y opcionalmente funcionalizando el Anillo D; o

(h) para un compuesto de Fórmula I en la que A es H o Cl, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I, acoplando un compuesto de la fórmula



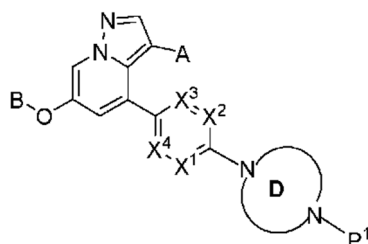
en la que A es H o Cl, y B es como se define para la Fórmula I, con un éster borónico correspondiente de fórmula

10



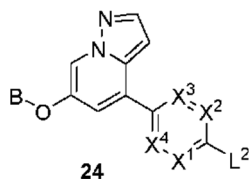
5

en la que el Anillo D, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I; P¹ es un grupo amino protector, y Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o alquilo (C1-6) o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C3, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una de una base, para proporcionar un compuesto de la fórmula



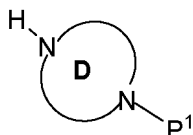
10

en la que el Anillo D, X¹, X², X³, X⁴ y B son como se definen para la Fórmula I; A es H o Cl; y P¹ es un grupo amino protector, seguido de la retirada del grupo protector P¹ y opcionalmente funcionalizando el Anillo D; (i) para un compuesto de Fórmula I en la que A es H, y B, X¹, X², X³, X⁴, el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula I, acoplado un compuesto de fórmula **24**

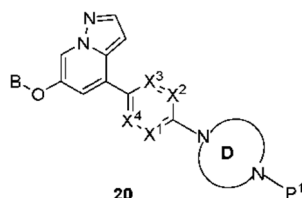


15

en la que L² es un grupo saliente y B, X¹, X², X³ y X⁴ son como se definen para la Fórmula I, con un compuesto de fórmula **15**



en la que P¹ es un grupo amino protector y el Anillo D es como se define para la Fórmula I, para proporcionar un compuesto de fórmula **20**



20

en la que P¹ es un grupo amino protector y el Anillo D, X¹, X², X³, X⁴ y B son como se definen para la Fórmula I, seguido de la retirada del grupo protector P¹ y opcionalmente funcionalizando el Anillo D; y retirando cualquier grupo protector adicional si está presente y opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

La expresión "grupo protector de amino" como se usa en el presente documento se refiere a un derivado de los grupos comúnmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de grupos protectores adecuados para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen grupos carbamatos, amidas, alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que se pueden eliminar para regenerar el grupo amina deseado. Los ejemplos no limitantes de amino grupos protectores son acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxycarbonilo ("Boc"),

benciloxycarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetilenoocarbonilo ("Fmoc"). Ejemplos adicionales de estos grupos y otros grupos protectores, se encuentran en T. W. Greene, y col., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

5 Los grupos hidroxilo pueden protegerse con cualquier grupo protector de hidroxilo conveniente, por ejemplo como se describe en T. W. Greene, y col., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Nueva York: Wiley Interscience, 2006. Los ejemplos incluyen éteres de bencilo, tritilo y sililo.

10 Los átomos de nitrógeno en los compuestos descritos en cualquiera de los procedimientos anteriores pueden protegerse con cualquier grupo protector de nitrógeno conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., *"Protecting Groups in Organic Synthesis"*, 2ª ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen grupos acilo y alcóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo (BOC), fenoxycarbonilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

La capacidad de los compuestos de prueba para actuar como inhibidores de RET puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo A. Los valores de CI_{50} se muestran en la **tabla 5**.

15 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan inhibición de RET potente y selectiva. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan potencia nanomolar frente a RET de tipo silvestre y mutantes de RET seleccionados, incluyendo la fusión de KIF5B-RET y la mutación de filtro V804M, con actividad mínima contra cinasas relacionadas.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, se dirigen selectivamente a una cinasa RET. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dirigirse selectivamente a una cinasa RET frente a otra cinasa o diana distinta de cinasa.

25 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta una selectividad al menos 30 veces mayor para una cinasa RET que para otra cinasa. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta una selectividad al menos 40 veces; una selectividad al menos 50 veces; una selectividad al menos 60 veces; una selectividad al menos 70 veces; una selectividad al menos 80 veces; una selectividad al menos 90 veces; selectividad al menos 100 veces; selectividad al menos 200 veces; selectividad al menos 300 veces; selectividad al menos 400 veces; selectividad al menos 500 veces; selectividad al menos 600 veces; selectividad al menos 700 veces; selectividad al menos 800 veces; selectividad al menos 900 veces; o selectividad al menos 1000 veces mayor para una cinasa RET que para otra cinasa. En algunas realizaciones, la selectividad para una cinasa RET sobre otra cinasa se mide en un ensayo celular (p. ej., un ensayo celular proporcionado en el presente documento).

35 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden presentar selectividad para una cinasa RET sobre una cinasa KDR (p. ej., VEGFR2). En algunas realizaciones, se observa la selectividad para una cinasa RET sobre una cinasa KDR sin pérdida de potencia mutante de filtro. En algunas realizaciones, la selectividad sobre una cinasa KDR es al menos 10 veces mayor (p. ej., una selectividad al menos 40 veces; una selectividad al menos 50 veces; una selectividad al menos 60 veces; una selectividad al menos 70 veces; una selectividad al menos 80 veces; una selectividad al menos 90 veces; selectividad al menos 100 veces; selectividad al menos 150 veces; selectividad al menos 200 veces; selectividad al menos 250 veces; selectividad al menos 300 veces; selectividad al menos 350 veces; o selectividad al menos 400 veces) en comparación con la inhibición de KIF5B-RET (es decir, los compuestos fueron más potentes contra KIF5B-RET que KDR). En algunas realizaciones, la selectividad para una cinasa RET frente a una cinasa KDR es aproximadamente 30 veces mayor. En algunas realizaciones, la selectividad para una cinasa RET frente a una cinasa KDR es al menos 100 veces mayor. En algunas realizaciones, la selectividad para una cinasa RET frente a una cinasa KDR es al menos 150 veces mayor. En algunas realizaciones, la selectividad para una cinasa RET frente a una cinasa KDR es al menos 400 veces mayor. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que la potente inhibición de cinasa KDR es una característica común entre los inhibidores multicinasa (MKI) que se dirigen a RET y puede ser la fuente de las toxicidades limitantes de la dosis observadas con dichos compuestos.

50 En algunas realizaciones, la inhibición de V804M fue similar a la observada para RET de tipo silvestre. Por ejemplo, la inhibición de V804M estuvo en un intervalo de aproximadamente 2 veces (p. ej., aproximadamente 5 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 10 veces) de la inhibición de RET de tipo silvestre (es decir, los compuestos tenían potencia similar contra RET de tipo silvestre y V804M). En algunas realizaciones, la selectividad para una cinasa RET de tipo silvestre o V804M sobre otra cinasa se mide en un ensayo enzimático (p. ej., un ensayo enzimático proporcionado en el presente documento). En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan citotoxicidad selectiva para células mutantes para RET.

55 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan penetración cerebral y/o del sistema nervioso central (SNC). Dichos compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir una cinasa RET en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en una cantidad

terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con cáncer (p. ej., un cáncer asociado a RET, un cáncer del cerebro o del SNC asociado a RET) puede incluir la administración (p. ej., administración oral) del compuesto al paciente. En algunas realizaciones de este tipo, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar un tumor cerebral primario o un tumor cerebral metastásico.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, presentan uno o más de alta absorción por el GI, bajo aclaramiento y bajo potencial de interacciones entre fármacos.

Los compuestos de fórmula I son útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados a RET, p. ej., trastornos proliferativos, cánceres, incluyendo cánceres hematológicos y tumores sólidos.

- 10 Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen el alivio, completo o parcial, de síntomas asociados con una enfermedad o trastorno o afección, la disminución del alcance de la enfermedad, la estabilización (es decir, sin empeoramiento) del estado de la enfermedad, retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, alivio o paliación de la patología (p. ej., uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

- 20 Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan indistintamente y se refieren a cualquier animal, incluyendo ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o el trastorno que se va a tratar y/o prevenir. En algunas realizaciones, se ha identificado o diagnosticado cáncer en el sujeto con una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (un cáncer asociado a RET) (p. ej., según lo determinado usando un ensayo o equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., según lo determinado usando un ensayo o equipo aprobado por la agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., identificado como positivo usando un ensayo o equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o un nivel de los mismos (p. ej., cuando el tumor se identifica como tal usando un equipo o ensayo aprobado por la agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (y opcionalmente el historial clínico indica que el sujeto debe tratarse con cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento). En algunas realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico.

- 40 La expresión "paciente pediátrico" como se usa en el presente documento se refiere a un paciente menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir adicionalmente en diversas subpoblaciones que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (1 mes hasta dos años de edad); niños (dos años hasta 12 años de edad); y adolescentes (12 años hasta 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, y col. Rudolph's Pediatrics, 21ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2ª ed. Baltimore: Williams y Wilkins; 1994. En algunas realizaciones, un paciente pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde 29 días hasta menos de dos años de edad, desde dos años hasta menos de 12 años de edad o 12 años hasta 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños). En algunas realizaciones, un paciente pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde 29 días hasta menos de 1 año de edad, desde un mes hasta menos de cuatro meses de edad, desde tres meses hasta menos de siete meses de edad, desde seis meses hasta menos de 1 año de edad, desde 1 año hasta menos de 2 años de edad, desde 2 años hasta menos de 3 años de edad, desde 3 años hasta menos de 5 años de edad, desde 5 años hasta menos de 10 años de edad, desde 6 años hasta menos de 13 años de edad, desde 10 años hasta menos de 15 años de edad o desde 15 años hasta menos de 22 años de edad.

- 55 La expresión "cáncer asociado a RET", como se usa en el presente documento, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET (también denominada en el presente documento proteína cinasa RET) o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En el presente documento se describen ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a RET.

- 60 La expresión "desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos" se refiere a una mutación genética (p. ej., una translocación del gen de RET que da lugar a la expresión de una proteína de fusión, una supresión en un gen de RET que da lugar a la expresión de una proteína RET que

incluye una supresión de al menos un aminoácido en comparación con la proteína RET de tipo silvestre, una mutación en un gen de RET que da lugar a la expresión de una proteína RET con una o más mutaciones puntuales o una versión de corte y empalme alternativo de un ARNm de RET que da lugar a una proteína RET que tiene una supresión de al menos un aminoácido en la proteína RET en comparación con la proteína RET de tipo silvestre) o una amplificación del gen de RET que da lugar a la sobreexpresión de una proteína RET o una actividad autocrina resultante de la sobreexpresión de un gen de RET en una célula que da lugar a un aumento patógeno de la actividad de un dominio de cinasa de una proteína RET (p. ej., un dominio de cinasa activo de manera constitutiva de una proteína RET) en una célula. Como otro ejemplo, una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser una mutación en un gen de RET que codifica una proteína RET que está activa de manera constitutiva o tiene mayor actividad en comparación con una proteína codificada por un gen de RET que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, puede ser el resultado de una translocación génica o cromosómica que da lugar a la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera parte de RET que incluye un dominio de cinasa funcional y una segunda parte de una proteína asociada (es decir, que no es RET). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser el resultado de una translocación génica de un gen de RET con otro gen distinto de RET. Se describen ejemplos no limitantes de proteínas de fusión en la tabla 1. Se describen ejemplos no limitantes de supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET en la tabla 2. Son ejemplos adicionales de mutaciones (p. ej., mutaciones puntuales) de proteína cinasa RET las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Se describen ejemplos no limitantes de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en las tablas 3 y 4.

La expresión "tipo silvestre" describe un ácido nucleico (p. ej., un gen de RET o un ARNm de RET) o una proteína (p. ej., una proteína RET) que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a RET, p. ej., un cáncer asociado a RET (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a RET y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a RET), o se encuentra en una célula o un tejido de un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a RET, p. ej., un cáncer asociado a RET (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a RET y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a RET).

La expresión "agencia reguladora" se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos con el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitativo de una agencia reguladora es la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

En el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer (p. ej., un cáncer asociado a RET). Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más proteínas de fusión. En la tabla 1 se describen ejemplos no limitantes de proteínas de fusión de genes de RET. En algunas realizaciones, la proteína de fusión es KIF5B-RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más inserciones/mutaciones puntuales de proteínas cinasa RET. Se describen ejemplos no limitantes de supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET en la tabla 2. En algunas realizaciones, las supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET se seleccionan del grupo que consiste en M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I se selecciona de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiv) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a RET) es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a RET) es cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón microcítico o carcinoma de pulmón no microcítico), cáncer de tiroides (p. ej., cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente o cáncer de tiroides diferenciado refractario), adenoma de tiroides, neoplasias de glándulas endocrinas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pulmonares de los bronquiolos, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (NEM2A o NEM2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer mamario, carcinoma mamario, neoplasia mamaria, cáncer colorrectal (p. ej., cáncer colorrectal metastásico),

carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica, tumor miofibroblástico inflamatorio o cáncer de cuello de útero. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a RET) se selecciona del grupo de: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer en adolescentes, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumor bronquial, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma primario desconocido, tumores cardíacos, cáncer de cuello de útero, cánceres infantiles, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, neoplasias por sitio, neoplasias, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfomas cutáneos de linfocitos T, cáncer de las vías biliares, carcinoma ductal localizado, tumores embrionarios, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer extrahepático de las vías biliares, cáncer de ojo, cáncer de trompa de falopio, histiocitoma fibroso del hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores de estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, tumor por tricoleucocitos, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, neoplasias torácicas, neoplasias de cabeza y cuello, tumor del SNC, tumor primario del SNC, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer broncopulmonar, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno de hueso, osteocarcinoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, carcinoma del tracto de la línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, neoplasias por sitio, neoplasias, leucemia mielógena, leucemia mieloide, mieloma múltiple, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico, neoplasia de pulmón, cáncer pulmonar, neoplasias pulmonares, neoplasias de las vías respiratorias, carcinoma broncogénico, neoplasias bronquiales, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer de labio, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, cáncer de hipófisis, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer primario peritoneal, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de colon, neoplasias de colon, cáncer de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello, cáncer de estómago, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, carcinoma primario desconocido, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

En algunas realizaciones, un cáncer hematológico (p. ej., cánceres hematológicos que son cánceres asociados a RET) se selecciona del grupo que consiste en leucemias, linfomas (linfoma no hodgkiniano), enfermedad de Hodgkin (también denominada linfoma de Hodgkin) y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia aguda indiferenciada (LAI), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T del adulto, LMA con mielodisplasia trilineal (LMA/MDST), leucemia de linaje mixto (LLM), síndromes mielodisplásicos (SMD), trastornos mieloproliferativos (TMP) y mieloma múltiple (MM). Los ejemplos adicionales de cánceres hematológicos incluyen trastornos mieloproliferativos (TMP), policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE) y mielofibrosis primaria idiopática (MFI/FPI/MFP). En una realización, el cáncer hematológico (p. ej., el cáncer hematológico que es un cáncer asociado a RET) es LMA o LMMC.

En algunas realizaciones, el cáncer (p. ej., el cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos (p. ej., tumores sólidos que son cánceres asociados a RET) incluyen, por ejemplo, cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma papilar de tiroides, carcinoma medular de tiroides), cáncer broncopulmonar (p. ej., adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico), cáncer de páncreas, carcinoma ductal de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, tumores de cabeza y cuello, neuroblastoma y melanoma. Véase, por ejemplo, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer broncopulmonar, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (NEM2A o NEM2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello de útero.

En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

Los compuestos de fórmula I y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también son útiles

para tratar un cáncer asociado a RET.

Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente en el que se ha diagnosticado o que se ha identificado que tiene un cáncer asociado a RET, p. ej., cualquiera de los cánceres asociados a RET ilustrativos desvelados en el presente documento.

La desregulación de una cinasa RET, un gen de RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (p. ej., uno o más) de los mismos puede contribuir a la tumorigénesis. Por ejemplo, una desregulación de una cinasa RET, un gen de RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos puede ser una translocación, sobreexpresión, activación, amplificación o mutación de una cinasa RET, un gen RET o un dominio de cinasa RET. La translocación puede incluir translocaciones que implican el dominio de cinasa RET, las mutaciones pueden incluir mutaciones que implican el sitio de unión a ligando de RET y la amplificación puede ser de un gen de RET. Otras desregulaciones pueden incluir variantes de corte y empalme de ARNm de RET y señalización autocrina/paracrina de RET, que también pueden contribuir a la tumorigénesis.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye la sobreexpresión de cinasa RET de tipo silvestre (p. ej., que conduce a la activación autocrina). En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye sobreexpresión, activación, amplificación o mutación en un segmento cromosómico que comprende el gen de RET o una parte del mismo, incluyendo, por ejemplo, la parte de dominio de cinasa o una parte capaz de presentar actividad cinasa.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una o más translocaciones cromosómicas o inversiones que dan lugar a una fusión de gen de RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una proteína cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, es el resultado de translocaciones genéticas en las que la proteína expresada es una proteína de fusión que contiene restos de una proteína que no es compañera de RET e incluye un mínimo de un dominio de cinasa RET funcional.

En la tabla 1 se muestran ejemplos no limitantes de proteínas de fusión de RET.

Tabla 1. Ejemplos de compañeros de fusión de RET y cánceres

Compañero de fusión	Cáncer o cánceres asociados a RET ilustrativos no limitantes
BCR	Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
CLIP1	Adenocarcinoma
KIF5B	CPNM, cáncer de ovario, neoplasias spitzoides; adenocarcinoma de pulmón ^{3,4,14,28} ; carcinomas adenoescamosos ¹⁵
CCDC6 (también denominado PTC1, D10S170 o H4)	CPNM, cáncer de colon, cáncer papilar de tiroides; adenocarcinomas; adenocarcinoma de pulmón; cáncer colorrectal metastásico ⁵ ; carcinomas adenoescamosos ¹⁵ , cáncer de mama ³⁰
PTC1ex9 (una nueva reorganización de CCDC6)	Cáncer papilar de tiroides metastásico ²
NCOA4 (también denominado PTC3, ELE1 y RFG)	Cáncer papilar de tiroides ²¹ , CPNM, cáncer de colon, cáncer de glándula salival, cáncer colorrectal metastásico ⁵ ; adenocarcinoma de pulmón ¹⁵ ; carcinomas adenoescamosos ¹⁵ variante esclerosante difusa de cáncer papilar de tiroides ¹⁶ , cáncer de mama ³⁰ , carcinoma de células acínicas ³² , carcinoma secretor análogo mamario ³³
TRIM33 (también denominado PTC7 y RFG7)	CPNM, cáncer papilar de tiroides
ERC1 (también denominado ELKS)	Cáncer papilar de tiroides, cáncer de mama
FGFR1OP	LMMC, mielofibrosis primaria con leucemia mieloide aguda secundaria
MBD1 (también conocido como PCM1)	Cáncer papilar de tiroides
RAB61P2	Cáncer papilar de tiroides
PRKAR1A (también denominado PTC2)	Cáncer papilar de tiroides

(continuación)

Compañero de fusión	Cáncer o cánceres asociados a RET ilustrativos no limitantes
TRIM24 (también denominado PTC6)	Cáncer papilar de tiroides
KTN1 (también denominado PTC8)	Cáncer papilar de tiroides
GOLGA5 (también denominado PTC5)	Cáncer papilar de tiroides, neoplasias spitzoides
HOOK3	Cáncer papilar de tiroides
KIAA1468 (también denominado PTC9 y RFG9)	Cáncer papilar de tiroides, adenocarcinoma de pulmón ^{8,12}
TRIM27 (también denominado RFP)	Cáncer papilar de tiroides
AKAP 13	Cáncer papilar de tiroides
FKBP15	Cáncer papilar de tiroides
SPECC1L	Cáncer papilar de tiroides; carcinoma de glándula tiroidea
TBL1XR1	Cáncer papilar de tiroides; carcinoma de glándula tiroidea
CEP55	Cáncer gástrico difuso ⁷
CUX1	Adenocarcinoma de pulmón
ACBD5	Carcinoma papilar de tiroides
MYH13	Carcinoma medular de tiroides ¹
Sin caracterizar	Tumor miofibroblástico inflamatorio ⁶
PIBF 1	Carcinoma de células pulmonares de los bronquiolos ⁹
KIAA1217 (también denominado SKT)	Cáncer papilar de tiroides ^{10,13} adenocarcinoma de pulmón ¹⁴ CPNM ¹⁴
MPRIIP	CPNM ¹¹
HRH4-RET	Cáncer de tiroides y/o carcinoma papilar de tiroides ¹⁷
Ria-RET	Cáncer de tiroides y/o carcinoma papilar de tiroides ¹⁷
RFG8	Carcinoma papilar de tiroides ¹⁸
FOXP4	Adenocarcinoma de pulmón ¹⁹
MYH10	Miofibromatosis Infantil ²⁰
HTIF1	Varios ²²
TIF1G	Varios ²²
H4L	Varios ²²
PTC4 (una reorganización NCO4/ELE1) nueva de	Cáncer papilar de tiroides ²³
FRMD4A	CPNM ²⁴
SQSTM1	Carcinoma papilar de tiroides ²⁵
AFAP1L2	Carcinoma papilar de tiroides ²⁵
AFAP1	CPNM ³¹
PPFIBP2	Carcinoma papilar de tiroides ²⁵
EML4	Cáncer papilar de tiroides ²⁶
PARD3	CPNM ²⁷
UVELD	Cáncer papilar de tiroides ²⁹
RASGEF1A	Cáncer de mama ³⁰
TEL	<i>In vitro</i> ³⁴
RUFY1	Cáncer colorrectal ³⁵
OLFM4	Cáncer de intestino delgado ³⁶
UEVLD	Carcinoma papilar de tiroides ³⁷
DLG5	Cáncer de tiroides no anaplásico (NAT) ³⁸
RRBP1	Cáncer de colon ³⁹

(continuación)

Compañero de fusión	Cáncer o cánceres asociados a RET ilustrativos no limitantes
¹ Grubbs y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100: 788-793, 2015. ² Halkova y col., Human Pathology 46: 1962-1969, 2015. ³ Patente de los Estados Unidos n.º 9.297.011 ⁴ Patente de los Estados Unidos n.º 9.216.172 ⁵ Le Rolle y col., Oncotarget. 6 (30): 28929-37, 2015. ⁶ Antonescu y col., Am J Surg Pathol. 39 (7): 957-67, 2015. ⁷ Publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2015/0177246. ⁸ Publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2015/0057335. ⁹ Publicación de solicitud de patente japonesa n.º 2015/109806A. ¹⁰ Publicación de solicitud de patente china n.º 105255927A. ¹¹ Fang y col., Journal of Thoracic Oncology 11.2 (2016): S21-S22. ¹² Publicación de solicitud de patente europea n.º EP3037547A1. ¹³ Lee y col., Oncotarget. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, publicación electrónica antes de impresión, 2016. ¹⁴ Saito y col., Cancer Science 107: 713-720, 2016. ¹⁵ Pirker y col., Transl. Lung Cancer Res. 4 (6): 797-800, 2015. ¹⁶ Joung y col., Histopathology 69 (1): 45-53, 2016. ¹⁷ Publicación de solicitud de patente de PCT n.º WO 2016/141169. ¹⁸ Klugbauer y col., Cancer Res., 60 (24): 7028-32, 2000. ¹⁹ Bastien y col., Journal of Molecular Diagnostics, 18 (6): 1027, Número de resumen: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016. ²⁰ Rosenzweig y col., Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.26377, 2016. ²¹ Su y col., PLoS One, 11 (111): e0165596, 2016. ²² Patente de los Estados Unidos n.º 9.487.491. ²³ Fugazzola y col., Oncogene, 13 (5): 1093-7, 1996. ²⁴ Velcheti y col., J Thorac Oncol., 12 (2): e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017. ²⁵ Iyama y col., Thyroid, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017. ²⁶ Demeure y col., World J Surg., 38 (6): 1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014. ²⁷ Sabari y col., Oncoscience, Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017. ²⁸ Publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2017/0014413. ²⁹ Lu y col., Oncotarget, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [Epub antes de impresión], 2017. ³⁰ Hirshfield y col., Cancer Research, (febrero de 2017) vol. 77, n.º 4, sup. 1. Número de resumen: P3-07-02. Información de la reunión: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, Estados Unidos. 6 de diciembre de 2016-10 de diciembre de 2016. ³¹ Morgensztern y col., Journal of Thoracic Oncology, (enero de 2017) vol. 12, n.º 1, sup. 1, págs. S717-S718, Número de resumen: P1.07-035, Información de la reunión: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Viena, Austria. 4 de diciembre de 2016. ³² Dogan y col., Laboratory Investigation, (febrero de 2017) vol. 97, sup. 1, págs. 323A. Número de resumen: 1298, Información de la reunión: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, Estados Unidos. ³³ Dogan y col., MODERN PATHOLOGY, vol. 30, sup. [2], págs. 323A-323A. MA 1298, 2017. ³⁴ Publicación de solicitud de patente de PCT n.º WO 2017/146116. ³⁵ Publicación de solicitud de patente de PCT n.º WO 2017/122815. ³⁶ Reeser y col., J. Mol. Diagn., 19 (5): 682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017. ³⁷ Lu y col., Oncotarget, 8 (28): 45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017. ³⁸ Ibrahimy y col., Clin. Cancer Res., doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017. ³⁹ Kloosterman y col., Cancer Res., 77 (14): 3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.	

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una o más supresiones (p. ej., supresión de un aminoácido en la posición 4), inserciones o mutación o mutaciones puntuales en una cinasa RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una supresión de uno o más restos de la cinasa RET, lo que da lugar a actividad constitutiva del dominio de cinasa RET.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da lugar a la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre (véase, por ejemplo, las mutaciones puntuales enumeradas en la **tabla 2**).

Tabla 2. Supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET activadoras

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 2
Posición de aminoácido 3
Posición de aminoácido 4
Posición de aminoácido 5
Posición de aminoácido 6
Posición de aminoácido 7
Posición de aminoácido 8
Posición de aminoácido 11
Posición de aminoácido 12
Posición de aminoácido 13
Posición de aminoácido 20
Posición de aminoácido 32 (p. ej., S32L)
Posición de aminoácido 34 (p. ej., D34S)
Posición de aminoácido 40 (p. ej., L40P)
Posición de aminoácido 56 (p. ej., L56M) ³⁰
Posición de aminoácido 64 (p. ej., P64L)
Posición de aminoácido 67 (p. ej., R67H)
Posición de aminoácido 114 (p. ej., R114H)
Posición de aminoácido 136 (p. ej., de ácido glutámico a codón de terminación)
Posición de aminoácido 145 (p. ej., V145G)
Posición de aminoácido 180 (p. ej., de arginina a codón de terminación)
Posición de aminoácido 200
Posición de aminoácido 292 (p. ej., V292M)
Posición de aminoácido 294
Posición de aminoácido 321 (p. ej., G321R)
Posición de aminoácido 330 (p. ej., R330Q)
Posición de aminoácido 338 (p. ej., T338I)
Posición de aminoácido 360 (p. ej., R360W)
Posición de aminoácido 373 (p. ej., de alanina a cambio de marco)
Posición de aminoácido 393 (p. ej., F393L)
Posición de aminoácido 423 (p. ej., G423R) ²⁷
Posición de aminoácido 432
Posición de aminoácido 446 (p. ej., G446R) ²⁸
Δ Restos de aminoácidos 505-506 (supresión en línea germinal en marco de 6 pares de bases en el exón 7) ³
Posición de aminoácido 510 (p. ej., A510V)
Posición de aminoácido 511 (p. ej., E511K)
Posición de aminoácido 513 (p. ej., G513D) ^{7*}
Posición de aminoácido 515 (p. ej., C515S, C515W ⁴)
Posición de aminoácido 525 (p. ej., R525W) ^{7*}
Posición de aminoácido 531 (p. ej., C531R o duplicación de 9 pares de bases ²)
Posición de aminoácido 532 (p. ej., duplicación) ²
Posición de aminoácido 533 (p. ej., G533C, G533S)
Posición de aminoácido 550 (p. ej., G550E)
Posición de aminoácido 591 (p. ej., V591I)
Posición de aminoácido 593 (p. ej., G593E)
Posición de aminoácido 595 (p. ej., E595D y E595A) ¹⁸

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 600 (p. ej., R600Q)
Posición de aminoácido 602 (p. ej., I602V) ⁶
Posición de aminoácido 603 (p. ej., K603Q, K603E ²)
Posición de aminoácido 606 (p. ej., Y606C)
Posición de aminoácido 609 (p. ej., C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C ³²)
Posición de aminoácido 611 (p. ej., C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Posición de aminoácido 616 (p. ej., E616Q) ²³
Posición de aminoácido 618 (p. ej., C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Posición de aminoácido 619 (p. ej., F619F)
Posición de aminoácido 620 (p. ej., C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Posición de aminoácido 623 (p. ej., E623K)
Posición de aminoácido 624 (p. ej., D624N)
Posición de aminoácido 630 (p. ej., C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Posición de aminoácido 631 (p. ej., D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Posición de aminoácido 632 (p. ej., E632K, E632G ^{5,11})
Δ Restos de aminoácidos 632-633 (supresión en línea germinal en marco de 6 pares de bases en el exón 11) ⁹
Posición de aminoácido 633 (p. ej., duplicación de 9 pares de bases ²)
Posición de aminoácido 634 (p. ej., C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A o C634T, o una inserción ELCR ² o una duplicación de 12 pares de bases ²) (p. ej., provocando CMT)
Posición de aminoácido 635 (p. ej., R635G)
Posición de aminoácido 636 (p. ej., T636P ² , T636M ⁴)
Posición de aminoácido 640 (p. ej., A640G)
Posición de aminoácido 641 (p. ej., A641S, A641T ⁸)
Posición de aminoácido 648 (p. ej., V648I)
Posición de aminoácido 649 (p. ej., S649L) ²⁸
Posición de aminoácido 664 (p. ej., A664D)
Posición de aminoácido 665 (p. ej., H665Q)
Posición de aminoácido 666 (p. ej., K666E, K666M, K666N, K666R)
Posición de aminoácido 675 (T675T, cambio de nucleótidos silencioso) ¹⁸
Posición de aminoácido 686 (p. ej., S686N)
Posición de aminoácido 689 (p. ej., S689T) ¹⁸
Posición de aminoácido 691 (p. ej., G691S)
Posición de aminoácido 694 (p. ej., R694Q)
Posición de aminoácido 700 (p. ej., M700L)
Posición de aminoácido 706 (p. ej., V706M, V706A)
Variante de corte y empalme de posición de aminoácido 713 (p. ej., E713K) ⁶
Posición de aminoácido 732 (p. ej., E732K) ²⁰
Posición de aminoácido 736 (p. ej., G736R) ⁶
Posición de aminoácido 748 (p. ej., G748C)
Posición de aminoácido 750 (p. ej., A750P)
Posición de aminoácido 765 (p. ej., S765P)
Posición de aminoácido 766 (p. ej., P766S, P766M ⁶)
Posición de aminoácido 768 (p. ej., E768Q, E768D)
Posición de aminoácido 769 (p. ej., L769L)
Posición de aminoácido 770 (p. ej., R770Q)
Posición de aminoácido 771 (p. ej., D771N)
Posición de aminoácido 777 (p. ej., N777S)
Posición de aminoácido 778 (p. ej., V778I)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 781 (p. ej., Q781R)
Posición de aminoácido 788 (p. ej., I788I ³²)
Posición de aminoácido 790 (p. ej., L790F)
Posición de aminoácido 791 (p. ej., Y791F, Y791N ²⁴)
Posición de aminoácido 802
Posición de aminoácido 804 (p. ej., V804L ^{15,16} , V804M ^{15,16} , V804E ¹²) (p. ej., provocando CMT)
Posición de aminoácido 805 (p. ej., E805K)
Posición de aminoácido 804/805 (p. ej., V804M/E805K) ¹⁷
Posición de aminoácido 806 (p. ej., Y806F, Y806S ¹² , Y806G, Y806C ^{2,12,14} , Y806E ¹⁴ , Y806H ¹² , Y806N ¹² , Y806Y ³²)
Posición de aminoácido 810 (p. ej., G810R ¹² , G810S ¹² , G810A ¹³)
Posición de aminoácido 818 (p. ej., E818K)
Posición de aminoácido 819 (p. ej., S819I)
Posición de aminoácido 823 (p. ej., G823E)
Posición de aminoácido 826 (p. ej., Y826M, Y826S) ¹⁰
Posición de aminoácido 833 (p. ej., R833C)
Posición de aminoácido 836 (p. ej., S836S) ¹⁹
Posición de aminoácido 841 (p. ej., P841L, P841P)
Posición de aminoácido 843 (p. ej., E843D)
Posición de aminoácido 844 (p. ej., R844W, R844Q, R844L)
Posición de aminoácido 848 (p. ej., M848T)
Posición de aminoácido 852 (p. ej., I852M)
Posición de aminoácido 865 (p. ej., L865V) ¹²
Posición de aminoácido 870 (p. ej., L870F) ¹²
Posición de aminoácido 873 (p. ej., R873W)
Posición de aminoácido 876 (p. ej., A876V)
Posición de aminoácido 881 (p. ej., L881V)
Posición de aminoácido 882
Posición de aminoácido 883 (p. ej., A883F, A883S, A883T)
Posición de aminoácido 884 (p. ej., E884K)
Posición de aminoácido 886 (p. ej., R886W)
Posición de aminoácido 891 (p. ej., S891A, S891S ³²)
Posición de aminoácido 897 (p. ej., R897Q)
Posición de aminoácido 898 (p. ej., D898V)
Posición de aminoácido 900 (p. ej., Y900F) ²²
Posición de aminoácido 901 (p. ej., E901K)
Posición de aminoácido 904 (p. ej., S904F, S904S, S904C ²)
Posición de aminoácido 905 (p. ej., Y905F) ²²
Posición de aminoácido 907 (p. ej., K907E, K907M)
Posición de aminoácido 908 (p. ej., R908K)
Posición de aminoácido 911 (p. ej., G911D)
Posición de aminoácido 912 (p. ej., R912P, R912Q)
Posición de aminoácido 918 (p. ej., M918T ² , M918V, M918L ⁶) (p. ej., provocando CMT)
Posición de aminoácido 919 (p. ej., A919V)
Posición de aminoácido 921 (p. ej., E921K)
Posición de aminoácido 922 (p. ej., S922P, S922Y)
Posición de aminoácido 930 (p. ej., T930M)
Posición de aminoácido 961 (p. ej., F961L)
Posición de aminoácido 972 (p. ej., R972G)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 981 (p. ej., Y981F) ²²
Posición de aminoácido 982 (p. ej., R982C)
Posición de aminoácido 1009 (p. ej., M1009V)
Posición de aminoácido 1015 (p. ej., Y1015F) ²²
Posición de aminoácido 1017 (p. ej., D1017N)
Posición de aminoácido 1041 (p. ej., V1041G)
Posición de aminoácido 1064 (p. ej., M1064T)
Posición de aminoácido 1096 (p. ej., Y1096F) ²¹
RET+3 ¹
(supresión en marco en los exones 6 y 11) ²⁵
(supresión en marco de 3 pb en el exón 15) ²⁶
Posición de nucleótido 2136 + 2 (p. ej., 2136 + 2T > G) ²⁹
(sup632-636 ins6) ³¹
Posiciones de aminoácidos 791 y 852 (p. ej., Y791F + I852M) ³¹
Posiciones de aminoácidos 634 y 852 (p. ej., C634R + I852M) ³¹
¹ Publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2014/0272951. ² Krampitz y col., Cancer 120: 1920-1931, 2014. ³ Latteyer, y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101 (3): 1016-22, 2016. ⁴ Silva y col. Endocrine 49.2: 366-372, 2015. ⁵ Scollo y col., Endocr. J. 63 (1): 87-91, 2016. ⁶ Jovanovic, y col., Prilozi 36 (1): 93-107, 2015. ⁷ Qi, y col., Oncotarget. 6 (32): 33993-4003, 2015. *R525W y G513D parecen actuar en combinación con S891A para mejorar la actividad oncogénica. ⁸ Kim y col. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015. ⁹ Cecchirini y col. Oncogene, 14, 2609-2612, 1997. ¹⁰ Karrasch, y col. Eur. Thyroid J., 5 (1): 73-7, 2016. ¹¹ Scollo y col., Endocr. J. 63: 87-91, 2016. ¹² Publicación de solicitud de patente de PCT n.º WO 2016/127074. ¹³ Huang y col., Mol. Cancer Ther., 5 de agosto de 2016. pii: molcancer.0258.2016. [Epub antes de impresión]. ¹⁴ Carlomagno y col., Endocr. Rel. Cancer 16 (1): 233-41, 2009. ¹⁵ Yoon y col., J. Med. Chem. 59 (1): 358-73, 2016. ¹⁶ Patente de los Estados Unidos n.º 8.629.135. ¹⁷ Cranston y col., Cancer Res. 66 (20): 10179-87, 2006. ¹⁸ Kheiroddin y col., Clin. Lab. 62 (5): 871-6, 2016. ¹⁹ Ceolin y col., PLoS One. 11 (2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016. ²⁰ Nadezda y col., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma, 2016. ²¹ Liu y col., J. Biol. Chem., 271 (10): 5309-12, 1995. ²² Kato y col., Cancer Res., 62: 2414-22, 2002. ²³ Gray y col., Endocrine Pathology, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016. ²⁴ De Almeida y col., Endocrine Reviews, 2016, vol. 37, n.º 2, sup. Suplemento 1. Número de resumen: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, Estados Unidos. 1 de abril de 2016-4 de abril de 2016. ²⁵ Vanden y col., Annals of Oncology, 2016, vol. 27, sup. Suplemento 6. Número de resumen: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhague, Dinamarca. 7 de octubre de 2016-11 de octubre de 2016. ²⁶ Romei y col., European Thyroid Journal (agosto de 2016) vol. 5, sup. suplemento 1, págs. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhague, Dinamarca. 3 de septiembre de 2016-6 de septiembre de 2016. ²⁷ Lee y col., Oncotarget, 8 (4): 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017. ²⁸ Zhang y col., Laboratory Investigation, (febrero de 2017) vol. 97, sup. 1, págs. 209A. Número de resumen: 840, Información de la reunión: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, Estados Unidos. ²⁹ Borecka y col., European Journal of Cancer, (julio de 2016) vol. 61, n.º 1, págs. S26, Número de resumen: 162, Información de la reunión: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, Reino Unido. ³⁰ Corsello y col., Endocrine Reviews, (junio de 2014) vol. 35, n.º 3, supl. S, págs. SUN-0322, Información de la reunión: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, Estados Unidos, 21-24 de junio de

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
2014.
³¹ Gazizova y col., Endocrine Reviews, (junio de 2014) vol. 35, n.º 3, supl. S, págs. SAT-0304, Información de la reunión: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, Estados Unidos, 21-24 de junio de 2014.
³² Sromek y col., Endocr Pathol., doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da lugar a la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre (véase, por ejemplo, las mutaciones puntuales enumeradas en la **tabla 2a**).

5 **Tabla 2a supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET activadoras ilustrativas**

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 20
Posición de aminoácido 32 (p. ej., S32L)
Posición de aminoácido 34 (p. ej., D34S)
Posición de aminoácido 40 (p. ej., L40P)
Posición de aminoácido 64 (p. ej., P64L)
Posición de aminoácido 67 (p. ej., R67H)
Posición de aminoácido 114 (p. ej., R114H)
Posición de aminoácido 145 (p. ej., V145G)
Posición de aminoácido 200
Posición de aminoácido 292 (p. ej., V292M)
Posición de aminoácido 294
Posición de aminoácido 321 (p. ej., G321R)
Posición de aminoácido 330 (p. ej., R330Q)
Posición de aminoácido 338 (p. ej., T338I)
Posición de aminoácido 360 (p. ej., R360W)
Posición de aminoácido 393 (p. ej., F393L)
Posición de aminoácido 432
Δ Restos de aminoácidos 505-506 (supresión en línea germinal en marco de 6 pares de bases en el exón 7)
Posición de aminoácido 510 (p. ej., A510V)
Posición de aminoácido 511 (p. ej., E511K)
Posición de aminoácido 513 (p. ej., G513D)
Posición de aminoácido 515 (p. ej., C515S, C515W ⁴)
Posición de aminoácido 525 (p. ej., R525W)
Posición de aminoácido 531 (p. ej., C531R o duplicación de 9 pares de bases)
Posición de aminoácido 532 (p. ej., duplicación)
Posición de aminoácido 533 (p. ej., G533C, G533S)
Posición de aminoácido 550 (p. ej., G550E)
Posición de aminoácido 591 (p. ej., V591I)
Posición de aminoácido 593 (p. ej., G593E)
Posición de aminoácido 595 (p. ej., E595D y E595A)
Posición de aminoácido 600 (p. ej., R600Q)
Posición de aminoácido 602 (p. ej., I602V)
Posición de aminoácido 603 (p. ej., K603Q, K603E)
Posición de aminoácido 606 (p. ej., Y606C)
Posición de aminoácido 609 (p. ej., C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 611 (p. ej., C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Posición de aminoácido 616 (p. ej., E616Q)
Posición de aminoácido 618 (p. ej., C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Posición de aminoácido 620 (p. ej., C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Posición de aminoácido 623 (p. ej., E623K)
Posición de aminoácido 624 (p. ej., D624N)
Posición de aminoácido 630 (p. ej., C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Posición de aminoácido 631 (p. ej., D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Posición de aminoácido 632 (p. ej., E632K, E632G)
Δ Restos de aminoácidos 632-633 (supresión en línea germinal en marco de 6 pares de bases en el exón 11)
Posición de aminoácido 633 (p. ej., duplicación de 9 pares de bases)
Posición de aminoácido 634 (p. ej., C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A o C634T, o una inserción ELCR o una duplicación de 12 pares de bases) (p. ej., provocando CMT)
Posición de aminoácido 635 (p. ej., R635G)
Posición de aminoácido 636 (p. ej., T636P, T636M)
Posición de aminoácido 640 (p. ej., A640G)
Posición de aminoácido 641 (p. ej., A641S, A641T)
Posición de aminoácido 648 (p. ej., V648I)
Posición de aminoácido 649 (p. ej., S649L)
Posición de aminoácido 664 (p. ej., A664D)
Posición de aminoácido 665 (p. ej., H665Q)
Posición de aminoácido 666 (p. ej., K666E, K666M, K666N, K666R)
Posición de aminoácido 686 (p. ej., S686N)
Posición de aminoácido 689 (p. ej., S689T)
Posición de aminoácido 691 (p. ej., G691S)
Posición de aminoácido 694 (p. ej., R694Q)
Posición de aminoácido 700 (p. ej., M700L)
Posición de aminoácido 706 (p. ej., V706M, V706A)
Variante de corte y empalme de posición de aminoácido 713 (p. ej., E713K)
Posición de aminoácido 732 (p. ej., E732K)
Posición de aminoácido 736 (p. ej., G736R)
Posición de aminoácido 748 (p. ej., G748C)
Posición de aminoácido 750 (p. ej., A750P)
Posición de aminoácido 765 (p. ej., S765P)
Posición de aminoácido 766 (p. ej., P766S, P766M)
Posición de aminoácido 768 (p. ej., E768Q, E768D)
Posición de aminoácido 769 (p. ej., L769L)
Posición de aminoácido 770 (p. ej., R770Q)
Posición de aminoácido 771 (p. ej., D771N)
Posición de aminoácido 777 (p. ej., N777S)
Posición de aminoácido 778 (p. ej., V778I)
Posición de aminoácido 781 (p. ej., Q781R)
Posición de aminoácido 790 (p. ej., L790F)
Posición de aminoácido 791 (p. ej., Y791F, Y791N)
Posición de aminoácido 802
Posición de aminoácido 804 (p. ej., V804L, V804M, V804E) (p. ej., provocando CMT)
Posición de aminoácido 805 (p. ej., E805K)
Posición de aminoácido 804/805 (p. ej., V804M/E805K)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas
Posición de aminoácido 806 (p. ej., Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Posición de aminoácido 810 (p. ej., G810R, G810S, G810A)
Posición de aminoácido 818 (p. ej., E818K)
Posición de aminoácido 819 (p. ej., S819I)
Posición de aminoácido 823 (p. ej., G823E)
Posición de aminoácido 826 (p. ej., Y826M, Y826S)
Posición de aminoácido 833 (p. ej., R833C)
Posición de aminoácido 836 (p. ej., S836S)
Posición de aminoácido 841 (p. ej., P841L, P841P)
Posición de aminoácido 843 (p. ej., E843D)
Posición de aminoácido 844 (p. ej., R844W, R844Q, R844L)
Posición de aminoácido 848 (p. ej., M848T)
Posición de aminoácido 852 (p. ej., I852M)
Posición de aminoácido 865 (p. ej., L865V)
Posición de aminoácido 870 (p. ej., L870F)
Posición de aminoácido 873 (p. ej., R873W)
Posición de aminoácido 876 (p. ej., A876V)
Posición de aminoácido 881 (p. ej., L881V)
Posición de aminoácido 882
Posición de aminoácido 883 (p. ej., A883F, A883S, A883T)
Posición de aminoácido 884 (p. ej., E884K)
Posición de aminoácido 886 (p. ej., R886W)
Posición de aminoácido 891 (p. ej., S891A)
Posición de aminoácido 897 (p. ej., R897Q)
Posición de aminoácido 898 (p. ej., D898V)
Posición de aminoácido 900 (p. ej., Y900F)
Posición de aminoácido 901 (p. ej., E901K)
Posición de aminoácido 904 (p. ej., S904F, S904S, S904C)
Posición de aminoácido 907 (p. ej., K907E, K907M)
Posición de aminoácido 908 (p. ej., R908K)
Posición de aminoácido 911 (p. ej., G911D)
Posición de aminoácido 912 (p. ej., R912P, R912Q)
Posición de aminoácido 918 (p. ej., M918T, M918V, M918L) (p. ej., provocando CMT)
Posición de aminoácido 919 (p. ej., A919V)
Posición de aminoácido 921 (p. ej., E921K)
Posición de aminoácido 922 (p. ej., S922P, S922Y)
Posición de aminoácido 930 (p. ej., T930M)
Posición de aminoácido 961 (p. ej., F961L)
Posición de aminoácido 972 (p. ej., R972G)
Posición de aminoácido 982 (p. ej., R982C)
Posición de aminoácido 1009 (p. ej., M1009V)
Posición de aminoácido 1015 (p. ej., Y1015F)
Posición de aminoácido 1017 (p. ej., D1017N)
Posición de aminoácido 1041 (p. ej., V1041G)
Posición de aminoácido 1064 (p. ej., M1064T)
Posición de aminoácido 1096 (p. ej., Y1096F)
RET+3
(supresión en marco en los exones 6 y 11)

(continuación)

Mutaciones puntuales de RET ilustrativas

(supresión en marco de 3 pb en el exón 15)

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye una variación de corte y empalme en un ARNm de RET que da lugar a una proteína expresada que es una variante de corte y empalme alternativo de RET que tiene al menos un residuo suprimido (en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre) que da lugar a una actividad constitutiva de un dominio de cinasa RET.

Un "inhibidor de cinasa RET" como se define en el presente documento incluye cualquier compuesto que presente actividad de inhibición de RET. En algunas realizaciones, un inhibidor de cinasa RET es selectivo para una cinasa RET. Los inhibidores ilustrativos de cinasa RET pueden presentar actividad de inhibición (CI_{50}) contra una cinasa RET de menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un inhibidor de cinasa RET puede presentar actividad de inhibición (CI_{50}) contra una cinasa RET de menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM o menos de aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo proporcionado en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, un "primer inhibidor de cinasa RET" o "primer inhibidor de RET" es un inhibidor de cinasa RET como se define en el presente documento, pero que no incluye un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, un "segundo inhibidor de cinasa RET" o "segundo inhibidor de RET" es un inhibidor de cinasa RET como se define en el presente documento, pero que no incluye un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento. Cuando están presentes un primer y un segundo inhibidor de RET, el primer y el segundo inhibidor de cinasa RET son diferentes.

En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da lugar a la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones o inserciones o supresiones de aminoácidos en un gen RET que da lugar a la producción de una cinasa RET que tiene uno o más amino ácidos insertados o eliminados, en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre. En algunos casos, la cinasa RET resultante es más resistente a la inhibición de su actividad fosfotransferasa por uno o más primeros inhibidores de cinasa RET, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no incluye la misma mutación. Dichas mutaciones, opcionalmente, no disminuyen la sensibilidad de la célula cancerosa o el tumor que tiene la cinasa RET al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., en comparación con una célula cancerosa o un tumor que no incluye la mutación de resistencia a inhibidores de RET en particular). En dichas realizaciones, una mutación de resistencia a inhibidores de RET puede dar lugar a una cinasa RET que tiene uno o más de un aumento de $V_{máx}$, una disminución de K_m para ATP y un aumento de K_D para un primer inhibidor de cinasa RET, en presencia de un primer inhibidor de cinasa RET, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no tiene la misma mutación en presencia del mismo primer inhibidor de cinasa RET.

En otras realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen de RET que da lugar a la producción de una cinasa RET que tiene una o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la cinasa RET de tipo silvestre y que tiene mayor resistencia a un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no incluye la misma mutación. En dichas realizaciones, una mutación de resistencia a inhibidores de RET puede dar lugar a una cinasa RET que tiene uno o más de un aumento de $V_{máx}$, una disminución de K_m y una disminución de K_D en presencia de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con una cinasa RET de tipo silvestre o una cinasa RET que no tiene la misma mutación en presencia del mismo compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden, p. ej., incluir mutaciones puntuales, inserciones o supresiones en y cerca del sitio de unión de ATP en la estructura terciaria de la cinasa RET, el resto de filtro, restos de bucle P, restos en o cerca del motivo DFG y restos de aminoácidos del frente de disolvente de la hendidura de ATP. Ejemplos adicionales de estos tipos de mutaciones incluyen cambios en los restos que pueden afectar a la actividad enzimática y/o la unión al fármaco, incluyendo restos en el bucle de activación, restos cerca de o que interactúan con el bucle de activación, restos que contribuyen a conformaciones enzimáticas activas o inactivas, cambios incluyendo mutaciones, supresiones e inserciones en el bucle a continuación de la hélice C y en la hélice C. Los restos o regiones de restos específicos que pueden cambiarse (y son mutaciones de resistencia a inhibidores de RET) incluyen los enumerados en la tabla 3 basados en la secuencia de la proteína RET de tipo silvestre humana (p. ej., SEQ ID NO: 1). En la tabla 4 se muestran ejemplos adicionales de posiciones de

mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Los cambios en estos restos pueden incluir cambios de aminoácidos individuales o múltiples, inserciones dentro o flanqueando las secuencias y supresiones dentro o flanqueando las secuencias.

Secuencia ilustrativa de proteína RET humana madura (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ

HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP

GCAVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE

GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKEYELV AVCTVHAGAR EEVVMVFPV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS

AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQOTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT

VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSF FQGPAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA

QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLGSSGANGS TLGVVTSAD TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ

QTSRQAQQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP

STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGS I VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC

DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIH CY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYS S GARRPSLD SM

ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPS ELR

DLLSEFNVLK QVNHPhVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH

PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ

GRIPVKWMAI ESFLDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM

YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSL IYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR

5 ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de pacientes que desarrollan cánceres con mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (p. ej., que dan lugar a mayor resistencia a un primer inhibidor de RET, p. ej., una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E, y/o una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4) ya sea dosificando en combinación o como terapia de seguimiento a los tratamientos farmacológicos existentes (p. ej., otros inhibidores de cinasa RET; p. ej., primer y/o segundo inhibidores de cinasa RET). En el presente documento se describen primeros y segundos inhibidores de cinasa RET ilustrativos. En algunas realizaciones, se puede seleccionar un primer o segundo inhibidor de cinasa RET del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar un cáncer que se ha identificado que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (que dan lugar a una mayor resistencia a un primer o segundo inhibidor de RET, p. ej., una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E). Se enumeran ejemplos no limitantes de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Mutaciones de resistencia a inhibidores de RET

Mutaciones de resistencia de RET ilustrativas	
Posición de aminoácido 732 (p. ej., E732K) ⁷	
Posición de aminoácido 788 (p. ej., I788N) ⁸	
Posición de aminoácido 804 (p. ej., V804M ^{1,2} , V804L ^{1,2} , V804E ⁶)	
Posición de aminoácido 804/805 (p. ej., V804M/E805K) ³	
Posición de aminoácido 806 (p. ej., Y806C ^{4,6} , Y806E ⁴ , Y806S ⁶ , Y806H ⁶ , Y806N ⁶)	
Posición de aminoácido 810 (p. ej., G810A ⁵ , G810R ⁶ , G810S ⁶)	
Posición de aminoácido 865 (p. ej., L865V ⁶)	
Posición de aminoácido 870 (p. ej., L870F ⁶)	

(continuación)

Mutaciones de resistencia de RET ilustrativas		
¹	Yoon y col., J. Med. Chem. 59 (1): 358-73, 2016.	
²	Patente de los Estados Unidos n.º 8.629.135.	
³	Cranston y col., Cancer Res. 66 (20): 10179-87, 2006.	
⁴	Carlomagno y col., Endocr. Rel. Cancer 16 (1): 233-41, 2009.	
⁵	Huang y col., Mol. Cancer Ther., 5 de agosto de 2016. pii: molcanther.0258.2016. [Epub antes de impresión].	
⁶	Publicación de solicitud de patente de PCT n.º WO 2016/127074.	
⁷	Nadezda y col., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma, 2016.	
⁸	Plenker y col., Sci. Transl. Med., 9 (394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.	

Tabla 4. Posiciones adicionales ilustrativas de aminoácidos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET

Aminoácido y posición de RET	Mutación ilustrativa	Explicación de resistencia mecánica
L730	P	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
G731	V	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
E732	K	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
G733	V	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
E734	K	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L760	M	Efecto conformacional activo
K761	E	Efecto conformacional activo
E762	K	Efecto conformacional activo
N763	D	Efecto conformacional activo
A764	V	Efecto conformacional activo
S765	N	Efecto conformacional activo
P766	A	Efecto conformacional activo
S767	C	Efecto conformacional activo
E768	K	Efecto conformacional activo
L779	M	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
I788	M	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
M868	R	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
K869	E	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L870	Q	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
V871	M	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
H872	R	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
R873	P	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
D874	Y	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L881	R	Impedimento estérico y/o efecto conformacional activo
L895	M	Efecto conformacional activo
S896	N	Efecto conformacional activo
R897	C	Efecto conformacional activo
D898	Y	Efecto conformacional activo
V899	G	Efecto conformacional activo
Y900	D	Efecto conformacional activo
E901	K	Efecto conformacional activo
E902	K	Efecto conformacional activo
D903	Y	Efecto conformacional activo
S904	C	Efecto conformacional activo
Y905	D	Efecto conformacional activo
V906	M	Efecto conformacional activo

(continuación)

Aminoácido y posición de RET	Mutación ilustrativa	Explicación de resistencia mecánica
K907	E	Efecto conformacional activo
R908	P	Efecto conformacional activo
S909	C	Efecto conformacional activo
Q910	R	Efecto conformacional activo
G911	C	Efecto conformacional activo
R912	P	Efecto conformacional activo

La función oncogénica de RET se describió por primera vez en carcinoma papilar de tiroides (PTC) (Grieco y col., Cell, 1990, 60, 557-63), que surge de las células foliculares de tiroides y es la neoplasia maligna tiroidea más habitual. Aproximadamente 20-30 % de PTC albergan reordenamientos cromosómicos somáticos (translocaciones o inversiones) que unen el promotor y las partes 5' de genes no relacionados, expresados de manera constitutiva, con el dominio de tirosina cinasa RET (Greco y col., Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54), impulsa por lo tanto su expresión ectópica en células tiroideas. Las proteínas de fusión generadas por dichos reordenamientos se denominan proteínas "RET/PTC". Por ejemplo, RET/PTC 1 es una fusión entre CCDD6 y RET que se encuentra habitualmente en carcinomas papilares de tiroides. De manera similar, tanto RET/PTC3 como RET/PTC4 son fusiones de ELE1 y RET que se encuentran habitualmente en carcinomas papilares de tiroides, aunque los acontecimientos de fusión resultantes RET/PTC3 y RET/PTC4 conducen a diferentes proteínas con diferentes pesos moleculares (véase, p. ej., Fugazzola y col., Oncogene, 13 (5): 1093-7, 1996). Algunas fusiones de RET asociadas con PTC no se denominan "RET/PTC", sino que, en su lugar, se conocen como la proteína de fusión en sí misma. Por ejemplo, se encuentra fusión entre RET y tanto ELKS como PCM1 en PTC, pero las proteínas de fusión se denominan ELKS-RET y PCM1-RET (véase, p. ej., Romei y Elisei, Front. Endocrinol. (Lausana), 3: 54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). La función de los reordenamientos de RET-PTC en la patogénesis de PTC se ha confirmado en ratones transgénicos (Santoro y col., Oncogene, 1996, 12, 1821-6). Hasta ahora, se han identificado diversos compañeros de fusión, de PTC y otros tipos de cáncer, que proporcionan todos un dominio de interacción de proteína/proteína que induce dimerización de RET dependiente de ligando y actividad cinasa constitutiva (véase, p. ej., tabla 1). Recientemente, se ha identificado una inversión pericéntrica de 10,6 Mb en el cromosoma 10, en el que se mapea el gen de RET, en aproximadamente 2 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, que genera diferentes variantes del gen quimérico KIF5B-RET (Ju y col., Genome Res., 2012, 22, 436-45; Kohno y col., 2012, Nature Med., 18, 375-7; Takeuchi y col., Nature Med., 2012, 18, 378-81; Lipson y col., 2012, Nature Med., 18, 382-4). Los transcritos de fusión están muy expresados y todas las proteínas quiméricas resultantes contienen la parte N-terminal de la región superenrollada de KIF5B, que media en la homodimerización, y el dominio de cinasa RET completo. Ninguno de los pacientes positivos para RET alberga otras alteraciones oncogénicas conocidas (mutación de EGFR o K-Ras, translocación de ALK), lo que respalda la posibilidad de que la fusión KIF5B-RET pueda ser una mutación conductora del adenocarcinoma de pulmón. El potencial oncogénico de KIF5B-RET se ha confirmado al transfectar el gen de fusión en líneas celulares cultivadas: de manera similar a lo observado con las proteínas de fusión RET-PTC, KIF5B-RET está fosforilada de manera constitutiva e induce la transformación de NIH-3T3 y el crecimiento independiente de IL-3 de células BA-F3. Sin embargo, se han identificado otras proteínas de fusión de RET en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, la proteína de fusión CCDC6-RET, que se ha descubierto que desempeña una función clave en la proliferación de la línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano LC-2/ad (Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7 (12): 1872-1876). Se ha mostrado que los inhibidores de RET son útiles en el tratamiento de cánceres de pulmón que implican reordenamientos de RET (Drilon, A.E. y col. J Clin Oncol 33, 2015 (supl; resumen 8007)). También se han identificado proteínas de fusión de RET en pacientes que tienen cáncer colorrectal (Song Eun-Kee, y col. International Journal of Cancer, 2015, 136: 1967-1975).

Además de los reordenamientos de la secuencia de RET, mutaciones puntuales de ganancia de función del protooncogén de RET también impulsan acontecimientos oncogénicos, como se muestra en carcinoma medular de tiroides (CMT), que surge de células productoras de calcitonina parafolicular (de Groot, y col., Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60; Wells y Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122). Aproximadamente 25 % de los CMT están asociados con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM2), un grupo de síndromes de cáncer hereditarios que afectan a los órganos neuroendocrinos provocados por mutaciones puntuales de activación de la línea germinal de RET. En los subtipos de NEM2 (NEM2A, NEM2B y CMT familiar/CMTF), las mutaciones del gen de RET tienen una fuerte correlación fenotipo-genotipo que define la agresividad de diferentes CMT y manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el síndrome de NEM2A, las mutaciones implican uno de los seis restos de cisteína (principalmente C634) ubicados en la región extracelular rica en cisteína, lo que conduce a homodimerización independiente del ligando y activación constitutiva de RET. Los pacientes desarrollan CMT a una edad temprana (inicio a los 5-25 años) y también pueden desarrollar feocromocitoma (50 %) e hiperparatiroidismo. La NEM2B está provocada principalmente por la mutación M918T, que se ubica en el dominio de cinasa. Esta mutación activa de manera constitutiva RET en su estado monomérico y altera el reconocimiento del sustrato por la cinasa. El síndrome de NEM2B se caracteriza por un inicio temprano (<1 año) y una forma muy agresiva de CMT, feocromocitoma (50 % de los pacientes) y ganglioneuromas. En CMTF, la única manifestación de la enfermedad es CMT, que se produce habitualmente a una edad adulta. Se han detectado muchas mutaciones diferentes, que abarcan el gen de RET completo. El 75 % restante de los casos de CMT son esporádicos y aproximadamente 50 % de ellos albergan

mutaciones somáticas de RET: la mutación más frecuente es M918T que, como en NEM2B, está asociada con el fenotipo más agresivo. También se han descrito mutaciones puntuales somáticas de RET en otros tumores, cáncer colorrectal (Wood y col., *Science*, 2007, 318, 1108-13) y carcinoma de pulmón microcítico (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

5 Se ha descubierto que los componentes de señalización de RET se expresan en tumores de mama primarios y que interactúan funcionalmente con la ruta del receptor de estrógeno-cc en líneas celulares de tumor de mama (Boulay y col., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho y col., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), mientras que la expresión y activación de RET por ligandos de la familia GDNF podrían desempeñar un papel importante en la invasión perineural por diferentes tipos de células cancerosas (Ito y col., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil y col., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18; Iwahashi y col., *Cancer*, 2002, 94, 167-74).

RET también se expresa en 30-70 % de los cánceres de mama invasivos, siendo la expresión relativamente más frecuente en tumores positivos para receptores de estrógenos (Plaza-Menacho, I., y col., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Essegir, S., y col., *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., y col., *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

15 Se ha informado de la identificación de reordenamientos de RET en un subconjunto de PDX (xenoinjerto procedente del paciente) establecido a partir de cáncer colorrectal. Aunque la frecuencia de dichos acontecimientos en pacientes con cáncer colorrectal aún no se ha definido, estos datos sugieren una función de RET como diana en esta indicación (Gozgit y col., *AACR Annual Meeting* 2014). Algunos estudios han mostrado que el promotor de RET con frecuencia está metilado en cánceres colorrectales y se identifican mutaciones sin sentido heterocigotas, que se predice que reducen la expresión de RET, en 5-10 % de los casos, lo que sugiere que RET podría tener algunas características de un supresor tumoral en cánceres de colon esporádicos (Luo, Y., y col., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., y col., *Science*, 2006, 268-274; *Cancer Genome Atlas Network*, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

25 Se está mostrando ahora que una cantidad creciente de tipos tumorales expresan niveles sustanciales de cinasa RET de tipo silvestre que podrían tener implicaciones para la progresión y propagación del tumor. RET se expresa en 50-65 % de los carcinomas ductales pancreáticos y la expresión es más frecuente en tumores metastásicos y de grado superior (Ito, Y., y col., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., y col., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

30 En neoplasias de linajes hematopoyéticos, RET se expresa en leucemia mieloide aguda (LMA) con diferenciación monocítica, así como en LMMC (Gattei, V. y col., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., y col., *Ann. Hematol.* 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). Estudios recientes han identificado reordenamientos cromosómicos poco habituales que implican RET en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). LMMC se asocia con frecuencia con reordenamientos de varias tirosina cinasas, lo que da lugar a la expresión de oncoproteínas citosólicas químicas que conducen a la activación de las rutas de RAS (Kohlmann, A., y col., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). En el caso de RET, las fusiones génicas que unen RET con BCR (BCR-RET) o con el compañero oncogénico del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1OP-RET) se estaban transformando en células progenitoras hematopoyéticas tempranas y podían cambiar la maduración de estas células hacia rutas monocíticas, probablemente a través del inicio de la señalización de RAS mediada por RET (Ballerini, P., y col., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

40 También se ha mostrado que se produce expresión de RET en varios otros tipos tumorales, incluyendo cáncer de próstata, carcinoma de pulmón microcítico, melanoma, carcinoma de células renales y tumores de cabeza y cuello (Narita, N., y col., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., y col., *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., y col., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst.* 1998, 90, 519-523).

45 En neuroblastoma, la expresión y activación de RET por GFL tiene funciones en la diferenciación de células tumorales, colaborando potencialmente con otros receptores de factores neurotróficos para regular negativamente N-Myc, cuya expresión es un marcador de mal pronóstico (Hofstra, R. M., W., y col., *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Petersen, S. y Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

Se conocen inhibidores multidiana que reaccionan de manera cruzada con RET (Borrello, M.G., y col., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17 (4), 403-419; solicitudes de patente internacional n.º WO 2014/141187, WO 2014/184069 y WO 2015/079251).

50 Por consiguiente, se proporcionan en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer. También se proporcionan en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer asociado a RET. En algunas realizaciones, el paciente que se ha identificado o diagnosticado que tiene un cáncer asociado a RET mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente o realizando cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la prueba o ensayo se proporciona como un equipo.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, el cáncer asociado a RET puede ser un cáncer que incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

También se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET, por ejemplo, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, se ha identificado o diagnosticado que el paciente tiene un cáncer asociado a RET mediante el uso de un equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA para identificar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, en un paciente o una muestra de biopsia de la muestra. Según lo dispuesto en el presente documento, un cáncer asociado a RET incluye los descritos en el presente documento y conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, se ha identificado o diagnosticado cáncer en el paciente con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el paciente tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el paciente puede ser un paciente con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el paciente puede ser un paciente cuyos tumores tienen una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, se sospecha que el paciente tiene un cáncer asociado a RET (p. ej., un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET). En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más proteínas de fusión. En la tabla 1 se describen ejemplos no limitantes de proteínas de fusión de genes de RET. En algunas realizaciones, la proteína de fusión es KIF5B-RET. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteínas cinasa RET. Se describen ejemplos no limitantes de supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET en la tabla 2. En algunas realizaciones, las supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET se seleccionan del grupo que consiste en M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas realizaciones, la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Se describen ejemplos no limitantes de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en las tablas 3 y 4. En algunas realizaciones, la mutación de resistencia a inhibidores de RET es V804M. En algunas realizaciones, el cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es un tumor positivo para una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el tumor con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA.

En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, el paciente tiene un historial clínico que indica que el paciente tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., un tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET). En algunas realizaciones, el historial clínico indica que el paciente debe tratarse con uno o más de los compuestos de fórmula I o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el cáncer con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA. En algunas realizaciones, el tumor que es positivo para una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es un tumor positivo para una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, el tumor con una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o equipo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento presentan penetración cerebral y/o del sistema nervioso central (SNC). Dichos compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir una cinasa RET en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con cáncer (p. ej., un cáncer asociado a RET, un cáncer del cerebro o del SNC asociado a RET) puede incluir la administración (p. ej., administración oral) del compuesto al paciente. En algunas realizaciones de este tipo, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar un tumor cerebral primario o un tumor cerebral metastásico. Por ejemplo, los

compuestos pueden usarse en el tratamiento de uno o más de gliomas, glioblastoma (también conocido como glioblastoma multiforme), astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas y gliomas mixtos, meningiomas, meduloblastomas, gangliogliomas, schwannomas (neurilemmomas) y craneofaringiomas (véase, por ejemplo, los tumores enumerados en Louis, D.N. y col. *Acta Neuropathol* 131 (6), 803-820 (junio de 2016)). En algunas realizaciones, el tumor cerebral es un tumor cerebral primario. En algunas realizaciones, el paciente se ha tratado previamente con otro agente antineoplásico, p. ej., otro inhibidor de RET (p. ej., un compuesto que no es un compuesto de fórmula general I) o un inhibidor de múltiples cinasas. En algunas realizaciones, el tumor cerebral es un tumor cerebral metastásico. En algunas realizaciones, el paciente se ha tratado previamente con otro agente antineoplásico, p. ej., otro inhibidor de RET (p. ej., un compuesto que no es un compuesto de Fórmula general I) o un inhibidor de múltiples cinasas.

En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, un ensayo utilizado para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen de RET o una cinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, usando una muestra de un paciente puede incluir, por ejemplo, secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica, microscopio de fluorescencia, análisis de FISH de separación, transferencia de Southern, transferencia de Western, análisis FACS, transferencia de Northern y amplificación basada en PCR (p. ej., RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como es bien sabido en la técnica, los ensayos se realizan normalmente, p. ej., con al menos una sonda de ácido nucleico marcada o al menos un anticuerpo marcado o fragmento de unión a antígeno del mismo. Los ensayos pueden utilizar otros procedimientos de detección conocidos en la técnica para detectar la desregulación de un gen de RET, una cinasa RET, o expresión o actividad o niveles de cualquiera de los mismos (véase, p. ej., las referencias citadas en el presente documento). En algunas realizaciones, la desregulación del gen de RET, la cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (p. ej., una muestra de biopsia incluida en parafina) del paciente. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que se sospecha que tiene un cáncer asociado a RET, un paciente que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a RET y/o un paciente que tiene un mayor riesgo de desarrollar un cáncer asociado a RET)

En el campo de la oncología médica, es una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En oncología médica, el o los componentes adicionales de dicho tratamiento o terapia conjunta además de las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia y agentes quimioterapéuticos, inhibidores de cinasa, inhibidores de la transducción de señal y/o anticuerpos monoclonales. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles como adyuvantes para el tratamiento del cáncer, es decir, se pueden usar en combinación con una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que actúa por el mismo mecanismo de acción o por uno diferente.

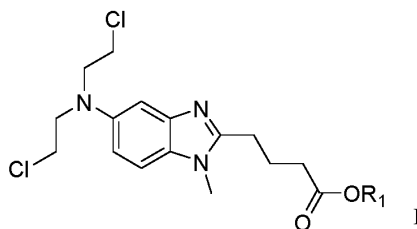
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de una o más terapias adicionales o agentes terapéuticos (p. ej., quimioterapéuticos).

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales incluyen: otros agentes terapéuticos dirigidos a RET (es decir, un primer o segundo inhibidor de cinasa RET), agentes terapéuticos dirigidos a tirosina cinasa receptora, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la ruta de la apoptosis (p. ej., obataclax); quimioterapia citotóxica, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes inmunodirigidos, incluyendo inmunoterapia y radioterapia.

En algunas realizaciones, el otro producto terapéutico dirigido a RET es un inhibidor de múltiples cinasas que presenta actividad de inhibición de RET. En algunas realizaciones, el otro inhibidor terapéutico dirigido a RET es selectivo para una cinasa RET. Los inhibidores ilustrativos de cinasa RET pueden presentar actividad de inhibición (IC_{50}) contra una cinasa RET de menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un inhibidor de cinasa RET puede presentar actividad de inhibición (IC_{50}) contra una cinasa RET de menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM o menos de aproximadamente 1 nM según lo medido en un ensayo proporcionado en el presente documento.

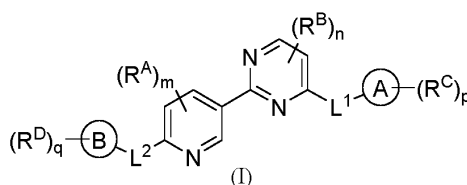
Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos dirigidos a RET incluyen alectinib, apatinib, cabozantinib (XL-184), dovitinib, lenvatinib, motesanib, nintedanib, ponatinib, regorafenib, sitravatinib (MGCD516), sunitinib, sorafenib, vatalanib, vandetanib, AUY-922 (5-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-N-etil-4-[4-(morfolinometil)fenil]isoxazol-3-carboxamida), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, GSK3179106, NVP-AST487 (1-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]oxifenil]urea), PZ-1, RPI-1 (1,3-dihidro-5,6-dimetoxi-3-[(4-hidroxifenil)metileno]-H-indol-2-ona), RXDX-105 (1-(3-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea), SPP86 (1-isopropil-3-(feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina) y TG101209 (N-(1,1-dimetiletil)-3-[[5-metil-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-bencenosulfonamida).

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de cinasa RET incluyen los descritos en las patentes de los Estados Unidos n.º 9.150.517 y 9.149.464 y la publicación internacional n.º WO 2014075035. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de fórmula I:



- 5 en la que R₁ es alquilo C₆-C₂₄ o polietilenglicol; o una forma salina sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es dodecil éster del ácido 4-{5-[bis-(cloroetil)-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}butírico.

Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de cinasa RET incluyen los descritos en la Publicación internacional número WO 2016127074. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el otro inhibidor de RET es un compuesto de
10 Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



en la que los Anillos A y B cada uno de se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

- 15 cada uno de L¹ y L² se selecciona independientemente entre un enlace, -(alquilen C1-C6)-, -(alquenilen C2-C6)-, -(alquinilen C2-C6)-, -(haloalquilen C1-C6)-, -(heteroalquilen C1-C6)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹)-, -O-(alquilen C1-C6)-, -(alquilen C1-C6)-O-, -N(R¹)-C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -(alquilen C1-C6)-N(R¹)-, -N(R¹)-(alquilen C1-C6)-, -N(R¹)-C(O)-(alquilen C1-C6)-, -(alquilen C1-C6)-N(R¹)-C(O)-, -C(O)-N(R¹)-(alquilen C1-C6)-, -(alquilen C1-C6)-C(O)-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-(alquilen C1-C6)- y -S(O)₂-N(R¹)-(alquilen C1-C6)-; en el que cada alquilen, alquenilen, alquinilen, haloalquilen y heteroalquilen está independientemente
20 sustituido con 0-5 apariciones de R¹;

cada R^A y R^B se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6 y -N(R¹)(R¹); en el que cada alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo e hidroxialquilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^a;

- 25 cada R^C y R^D se selecciona independientemente entre alquilo C1-C6, alquilen C2-C6, alquilen C2-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, nitro, ciano, -C(O)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)OR¹, -(alquilen C1-C6)-C(O)R¹, -SR¹, -S(O)₂R¹, -S(O)₂-N(R¹)(R¹), -(alquilen C1-C6)-S(O)₂R¹, -(alquilen C1-C6)-S(O)₂-N(R¹)(R¹), -N(R¹)(R¹)-C(O)-N(R¹)(R¹)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -(alquilen C1-C6)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)S(O)₂R¹ y -P(O)(R¹)(R¹); en el que cada uno de alquilo, alquilen, alquilen, alcoxi, heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo is
30 independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^a; o 2 R^C o 2 R^D junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido independientemente con 0-5 apariciones de R^a;

- 35 cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, alquilo C1-C6, tioalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que cada uno de alquilo, tioalquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^b, o 2 R¹ junto con el (los) átomo(s) al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R^b;

- 40 cada R^a y R^b es independientemente alquilo C1-C6, halo, hidroxilo, haloalquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, cicloalquilo, heterociclilo o ciano, en el que cada uno de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo está independientemente sustituido con 0-5 apariciones de R¹;

- 45 cada R¹ es alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6, halo, hidroxilo, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo o ciano;

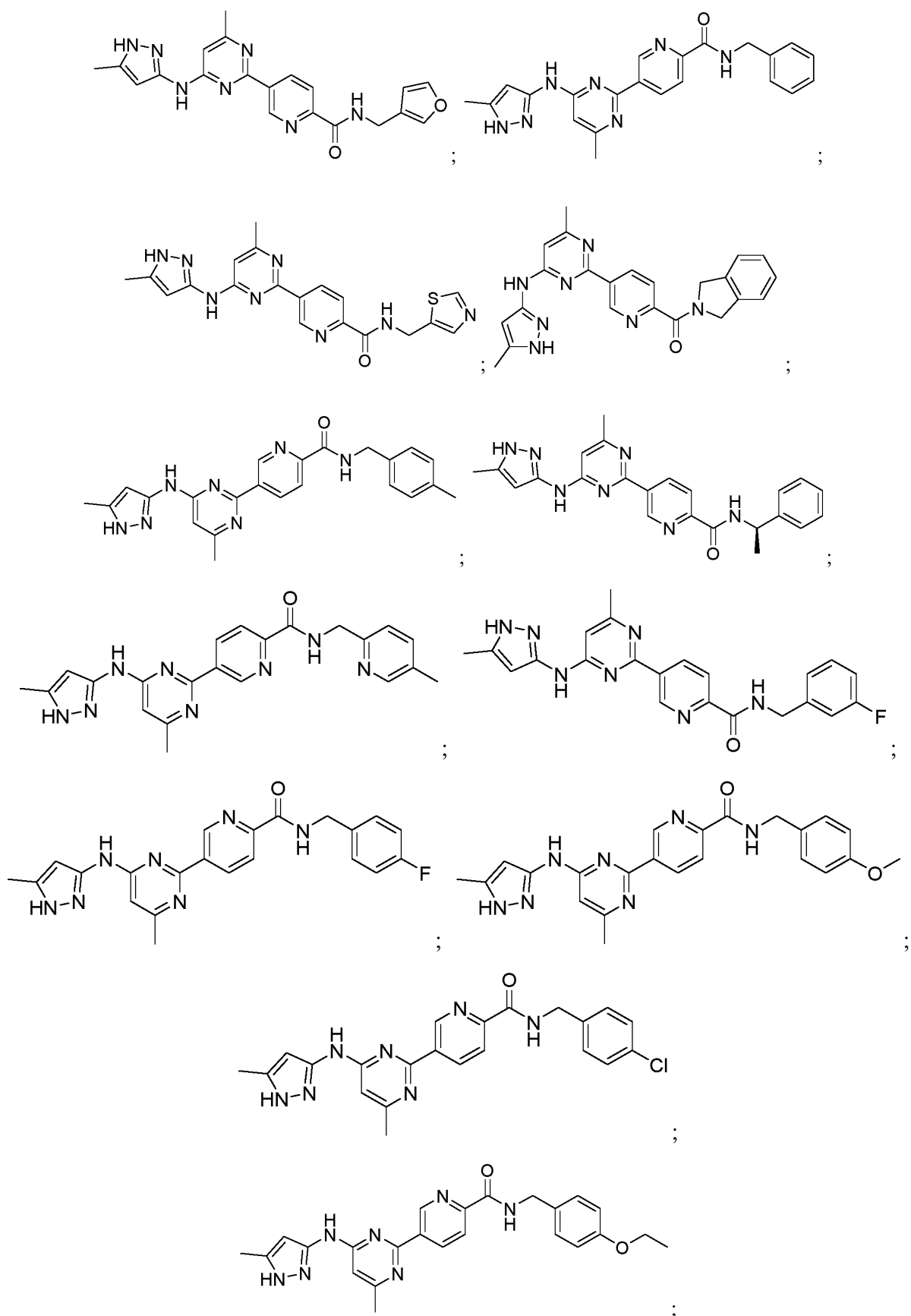
o 2 R¹, junto con el (los) átomo(s) al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

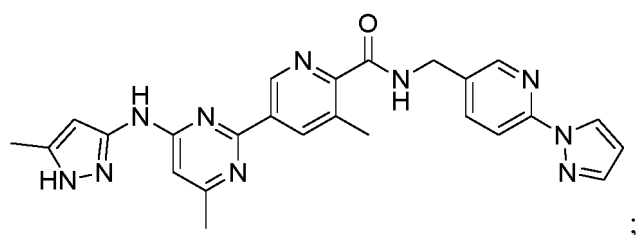
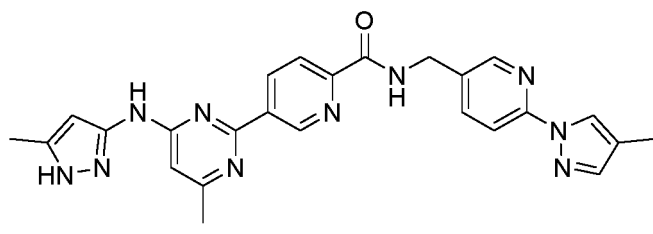
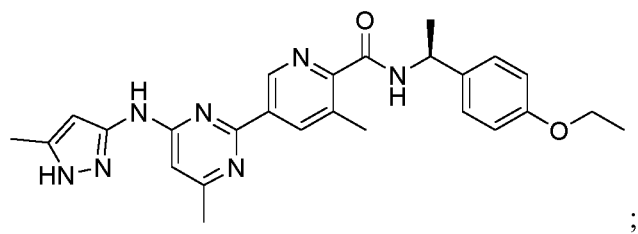
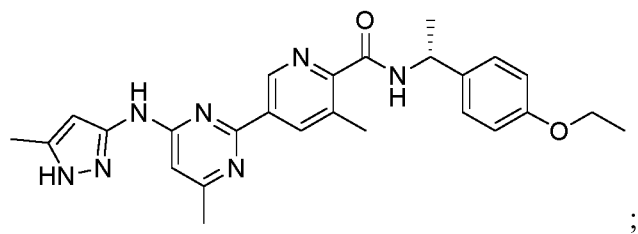
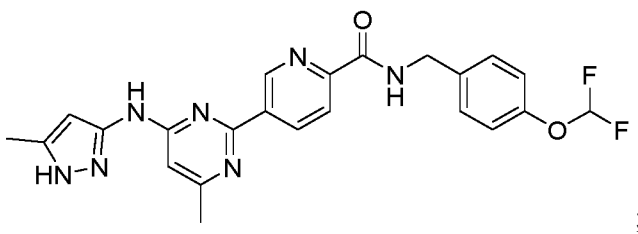
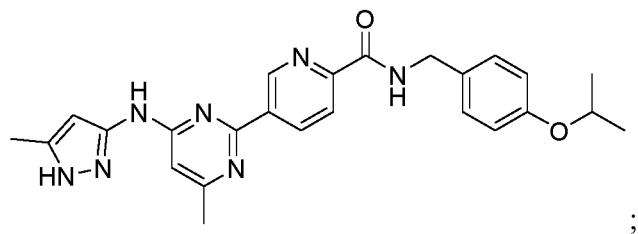
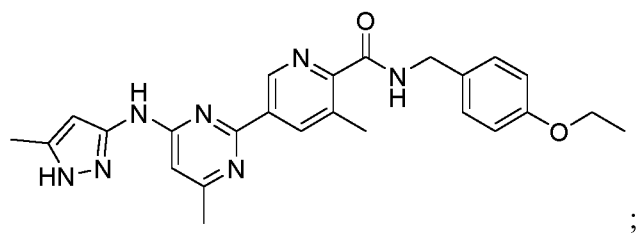
m es 0, 1, 2 o 3;

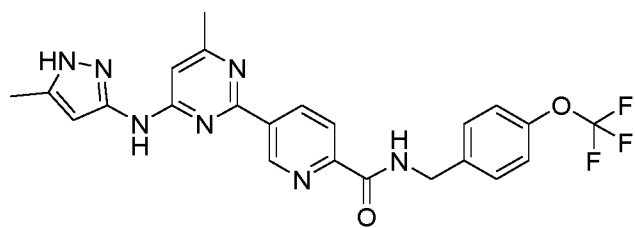
n es 0, 1 o 2; y

p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, un inhibidor RET puede seleccionarse entre

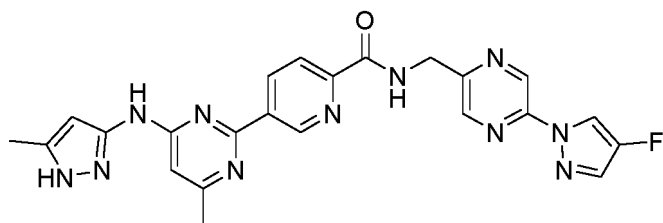
el grupo que consiste en:



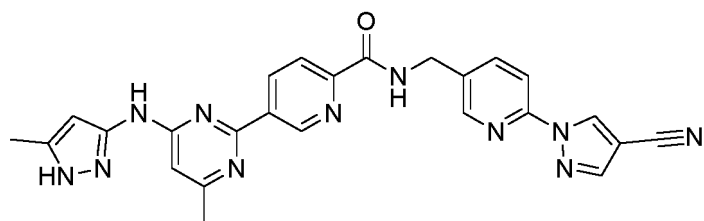




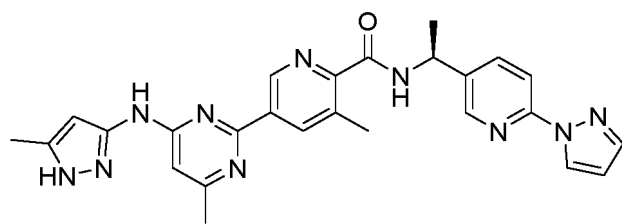
;



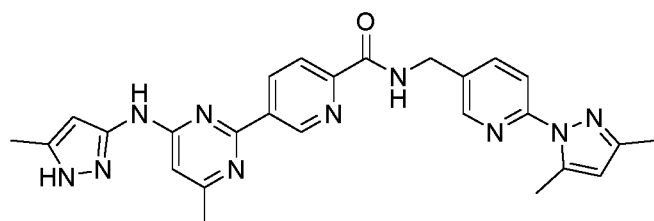
;



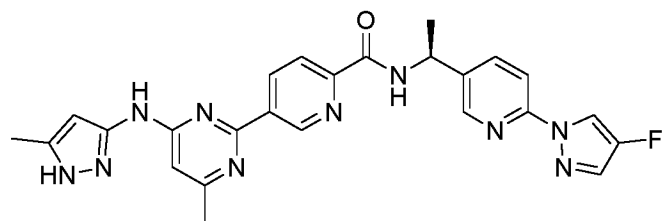
;



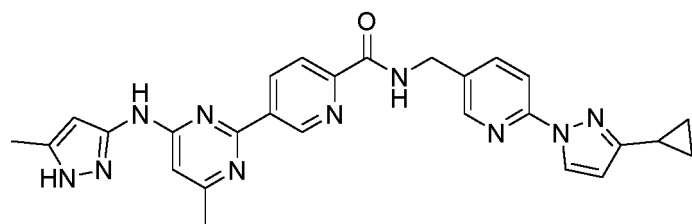
;



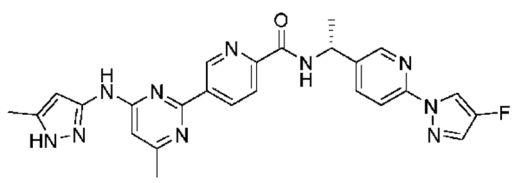
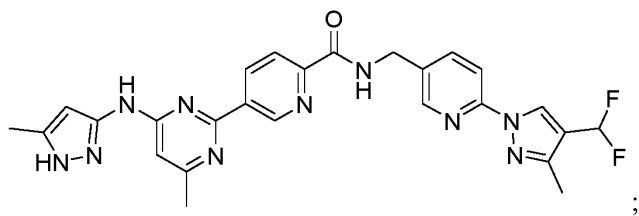
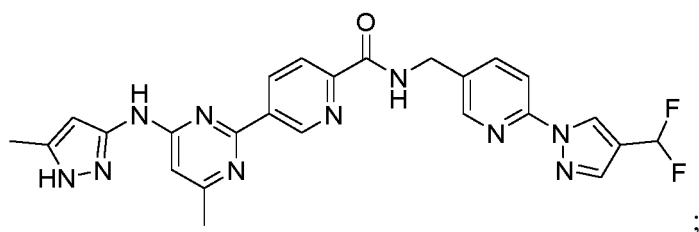
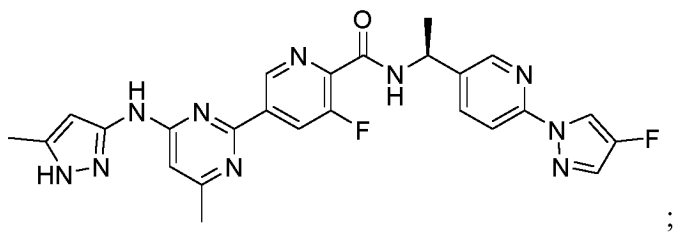
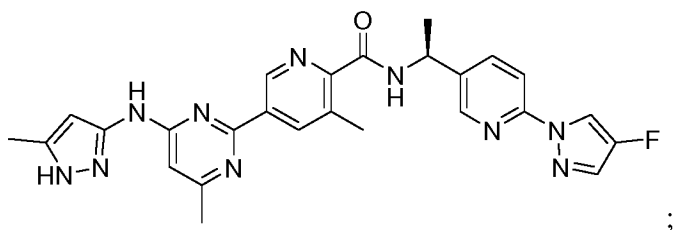
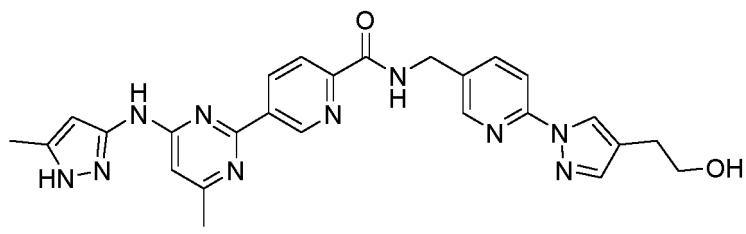
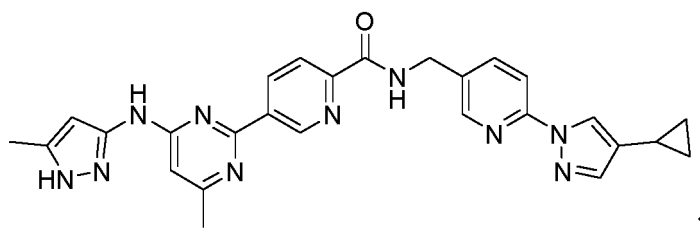
;

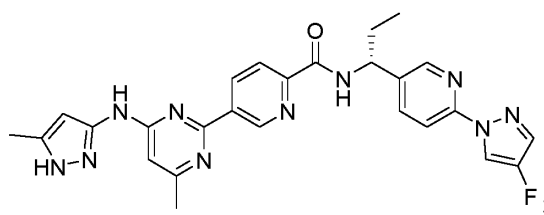


;

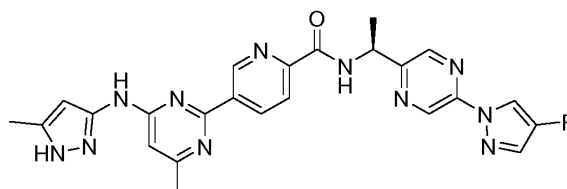


;



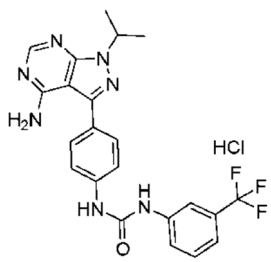


y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, un inhibidor RET se selecciona entre el grupo que consiste en: ABT-348 (N-[4-[4-Amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea); AD-57, que tiene la estructura:



- AD-80 (1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-2-metilfenil)-5-(tiofen-2-il)nicotinamida);
 10 Amuvatinib (MP470) (N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(benzofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carbotioamida); BPR1J373 (un derivado de 5-feniltiazol-2-ilamin-piriminida); CLM3; doramapimod (BIRB-796) (1-(3-(*terc*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinoetoxi)naftalen-1-il)urea); DS-5010; famitinib (5-[2-(dietilamino)etil]-2-(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona); fedratinib (SAR 302503, TG101348) (N-(*terc*-butil)-3-((5-metil-2-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)bencenosulfonamida); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida); NVP-BBT594 (5-((6-acetamidopirimidin-4-il)oxi)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)indolin-1-carboxamida); PP2 (4-amino-5-(4-clorofenil)-7-(dimetiletil)pirazolo[3,4-d]pirimidina); PP242 (2-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol); quizartinib (AC220) (1-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-(7-(2-morfolinetoxi)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)fenil)urea); semaxanib (SU5416, Inhibidor III de la cinasa VEGFR2) ((Z)-3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metileno)indolin-2-ona); SU4984 (3-[4-(1-formilpiperazin-4-il)bencilidenil]-2-indolinona); Withaferin A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-Dihidroxi-5,6:22,26-diepoxi ergosta-2,24-dieno-1,26-diona); XL-999 ((Z)-5-((1-etilpiperidin-4-il)amino)-3-((3-fluorofenil)(5-metil-1H-imidazol-2-il)metileno)indolin-2-ona); XMD15-44 (N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(piridin-3-iletinil)benzamida); Y078-DM1 (conjugado de fármaco de anticuerpos compuesto por un anticuerpo RET (Y078) unido a un derivado del agente citotóxico maitansina); e Y078-DM1 (conjugado de fármaco de anticuerpo compuesto por un anticuerpo RET (Y078) unido a un derivado del agente citotóxico maitansina).

- Otros ejemplos de inhibidores de RET incluyen: N-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-N'-{4'-[(2"-benzamido)piridin-4"-ilamino]fenil}urea; 1-isopropil-3-(feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; 3-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilfenil; N-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)acetamida; N-(5-(*terc*-butil)isoxazol-3-il)-2-(3-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-iloxi)fenil)acetamida; 2-amino-6-[[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]sulfanil]-4-(3-tienil)piridin-3,5-dicarbonitrilo; y 3-arilureidobencilideno-indolin-2-onas.

- Sin embargo, otros agentes terapéuticos incluyen inhibidores de RET descritos, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. n.º 7.504.509; 8.299.057; 8.399.442; 8.067.434; 8.937.071; 9.006.256; y 9.035.063; Publicación de EE. UU. n.º 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; Publicación Internacional n.º WO 2016/037578; WO 2016/038519; WO 2016/038552; WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; WO 2005/062795; y WO 2005/044835; y J. Med.Chem.

2012, 55 (10), 4872-4876.

Ejemplos de receptores de tirosina cinasa (por ejemplo, Trk) dirigidos a agentes terapéuticos, incluyen afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, sunitinib, trastuzumab, 1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005 y TSR-011. Los agentes terapéuticos dirigidos a Trk adicionales incluyen los descritos en la Patente de EE. UU. n.º 8.450.322; 8.513.263; 8.933.084; 8.791.123; 8.946.226; 8.450.322; 8.299.057; y 8.912.194; Publicación de EE. UU. n.º 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; y 2015/0306086; Publicación Internacional n.º WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; y WO 2013/074518.

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de inhibidores de Trk en la Patente de EE.UU. n.º 8.637.516, Publicación internacional n.º WO 2012/034091, Patente de EE. UU. n.º 9.102.671, Publicación internacional n.º WO 2012/116217, Publicación de EE. UU. n.º 2010/0297115, Publicación internacional n.º WO 2009/053442, Patente de EE. UU. n.º 8.642.035, Publicación internacional n.º WO 2009092049, Patente de EE. UU. n.º 8.691.221, Publicación internacional n.º WO2006131952, todos los cuales se incorporan por referencia en su totalidad en este documento. Los inhibidores de Trk ejemplares incluyen GNF-4256, descrito en Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015; y GNF-5837 (N-[3-[[[2,3-dihidro-2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1H-indol-6-il]amino]-4-metilfenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea], descrito en ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012.

Ejemplos adicionales de inhibidores de Trk se incluyen aquellos desvelados en la Publicación de EE. UU. n.º 2010/0152219, Patente de EE. UU. n.º 8.114.989 y Publicación internacional n.º WO 2006/123113. Ejemplos de inhibidores Trk incluyen AZ623, descritos en Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, descritos en Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015; AZ64, descritos en Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-Cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina), descritos en Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009; y AZD7451.

Un inhibidor Trk puede incluir aquellos descritos en las Patentes de EE. UU. n.º 7.615.383; 7.384.632; 6.153.189; 6.027.927; 6.025.166; 5.910.574; 5.877.016; y 5.844.092.

Ejemplos adicionales de inhibidores Trk incluyen CEP-751, descritos en Int. J. Cancer 72:672-679, 1997; CT327, descritos en Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015; los compuestos descritos en la Publicación internacional n.º WO 2012/034095; los compuestos descritos en la Patente internacional n.º 8.673.347 y la Publicación internacional n.º WO 2007/022999; los compuestos descritos en la Patente de EE. UU. n.º 8.338.417; los compuestos descritos en la Publicación internacional n.º WO 2016/027754; los compuestos descritos en la Patente de EE. UU. n.º 9.242.977; los compuestos descritos en la Publicación de EE. UU. n.º 2016/0000783; sunitinib (N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida), como se describe en PLoS One 9:e95628, 2014; los compuestos descritos en la Publicación internacional n.º WO 2011/133637; los compuestos descritos en la Patente de EE. UU. n.º 8.637.256; los compuestos descritos en Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014; los compuestos descritos en Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009; imidazopiridazinas sustituidas con (R)-2-fenilpirrolidina, por ejemplo, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-ol como se describe en ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 y otros, como se describe en PLoS One 8(12):e83380, 2013; K252a((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-hidroxi-10-(metoxicarbonil)-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona), como se describe en Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010; 4-aminopirazolilpirimidinas, por ejemplo, AZ-23 (((S)-5-cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina)), como se describe en J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), como se describe en Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-propanonitrilo), como se describe en J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metilindol-3-il)metilideno]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona), como se describe en IJAE 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), descrito en J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-2-ciano-2-propenotioamida); altiratinib (N-(4-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); cabozantinib (N-(4-((6,7-Dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); lestaurtinib ((5S,6S,8R)-6-Hidroxi-6-(hidroximetil)-5-metil-7,8,14,15-tetrahidro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-metanodibenzo[b,h]cicloocta[jkl]ciclopenta[e]-as-indacen-13(6H)-ona); dovatatinib (4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona mono 2-hidroxiopropanoato hidrato); sitravatinib (N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida); ONO-5390556; regorafenib (4-[4-((4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida hidrato); y VSR-902A; todas las referencias anteriores se incorporan por referencia en su totalidad en este documento.

La capacidad de un inhibidor de Trk para actuar como un inhibidor de TrkA, TrkB y/o Trk C se puede probar usando

los ensayos descritos en los ejemplos A y B en la patente de los Estados Unidos n.º 8.513.263, que se incorpora en el presente documento por referencia.

En algunas realizaciones, los inhibidores de la ruta de transducción de señales incluyen inhibidores de la ruta Ras-Raf-MEK-ERK (p. ej., binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib y vemurafenib), inhibidores de la ruta PI3K-Akt-mTOR-S6K (p. ej., everolimus, rapamicina, perifosina, temsirolimus) y otros inhibidores de cinasa, tales como baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetina, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-dihidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1H-pirrol-4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexanacetamida), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 y TG101209 (N-*terc*-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)bencenosulfonamida).

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de puntos de control incluyen ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 y pembrolizumab.

En algunas realizaciones, se seleccionan productos quimioterapéuticos citotóxicos de trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina.

Los ejemplos de terapias dirigidas a la angiogénesis incluyen aflibercept y bevacizumab.

El término "inmunoterapia" se refiere a un agente que modula el sistema inmunitario. En algunas realizaciones, una inmunoterapia puede aumentar la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas realizaciones, una inmunoterapia puede disminuir la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas realizaciones, una inmunoterapia puede reclutar y/o mejorar la actividad de una célula inmunitaria.

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una inmunoterapia celular (p. ej., terapia adoptiva de linfocitos T, terapia de células dendríticas, terapia de linfocitos citolíticos naturales). En algunas realizaciones, la inmunoterapia celular es sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). En algunas realizaciones, la inmunoterapia celular incluye células que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunas realizaciones, la inmunoterapia celular es una terapia de linfocitos T-CAR. En algunas realizaciones, la terapia de linfocitos T-CAR es tisagenlecleucel (Kymriah™).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia de anticuerpos (p. ej., un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo conjugado). En algunas realizaciones, la terapia de anticuerpos es bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumumab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbix™), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutiximab (Unituxin®), obinutuzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675.206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab o amatuximab.

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es un conjugado de anticuerpo-fármaco. En algunas realizaciones, el conjugado de anticuerpo-fármaco es gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), brentuximab vedotina (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansina (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansina (IMGN853) o anetumab ravtansina.

En algunas realizaciones, la inmunoterapia incluye blinatumomab (AMG103; Blincyto®) o midostaurina (Rydapt).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia incluye una toxina. En algunas realizaciones, la inmunoterapia es denileucina diftotox (Ontak®).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia de citocinas. En algunas realizaciones, la terapia de citocinas es una terapia de interleucina 2 (IL-2), una terapia de interferón alfa (IFNα), una terapia de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), una terapia de interleucina 12 (IL-12), una terapia de interleucina 15 (IL-15), una terapia de interleucina 7 (IL-7) o una terapia de eritropoyetina alfa (EPO). En algunas realizaciones, la terapia de IL-2 es aldesleucina (Proleukin®). En algunas realizaciones, la terapia de IFNα es IntronA® (Roferon-A®). En algunas realizaciones, la terapia de G-CSF es filgrastim (Neupogen®).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es un inhibidor de punto de control inmunitario. En algunas realizaciones, la inmunoterapia incluye uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios. En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab (Yervoy®) o tremelimumab (CP-675.206). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab (Keytruda®) o nivolumab (Opdivo®). En algunas realizaciones,

el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) o durvalumab (Imfinzi™).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es inmunoterapia basada en ARNm. En algunas realizaciones, la inmunoterapia basada en ARNm es CV9104 (véase, p. ej., Rausch y col. (2014) Human Vaccin Immunother 10 (11): 3146-52; y Kubler y col. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

5 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es terapia de bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia de virus oncolítico. En algunas realizaciones, la terapia de virus oncolítico es talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

10 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). En algunas realizaciones, la vacuna contra el VPH es Gardasil®, Gardasil9® o Cervarix®. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB). En algunas realizaciones, la vacuna contra el VHB es Engerix-B®, Recombivax HB® o Gl-13020 (Tarmogen®). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es Twinrix® o Pediarix®. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac o viagenpumatulcel-L (HS-110).

20 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una vacuna peptídica. En algunas realizaciones, la vacuna peptídica es nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901 o SurVaxM (SVN53-67). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna inmunogénica de neoantígeno personal (véase, p. ej., Ott y col. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin y col. (2017) Nature 547: 222-226). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es RGSH4K o NEO-PV-01. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna basada en ADN. En algunas realizaciones, la vacuna basada en ADN es una vacuna de ADN de mamoglobina A (véase, p. ej., Kim y col. (2016) Oncolmunology 5 (2): e1069940).

25 En algunas realizaciones, los agentes inmunodirigidos se seleccionan de aldesleucina, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona y sipuleucel-T.

Los ejemplos no limitantes de radioterapia incluyen la terapia de yoduro radioactivo, radiación de haz externo y terapia de radio 223.

30 Los inhibidores de cinasas adicionales incluyen los descritos en, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 7.514.446; 7.863.289; 8.026.247; 8.501.756; 8.552.002; 8.815.901; 8.912.204; 9.260.437; 9.273.051; la publicación de los Estados Unidos n.º 2015/0018336; la publicación internacional n.º WO 2007/002325; documento WO 2007/002433; documento WO 2008/080001; documento WO 2008/079906; documento WO 2008/079903; documento WO 2008/079909; documento WO 2008/080015; documento WO 2009/007748; documento WO 2009/012283; documento WO 2009/143018; documento WO 2009/143024; documento WO 2009/014637; documento WO 2009/152083; documento WO 2010/111527; documento WO 2012/109075; documento WO 2014/194127; documento WO 2015/112806; documento WO 2007/110344; documento WO 2009/071480; documento WO 2009/118411; documento WO 2010/031816; documento WO 2010/145998; documento WO 2011/092120; documento WO 2012/101032; documento WO 2012/139930; documento WO 2012/143248; documento WO 2012/152763; documento WO 2013/014039; documento WO 2013/102059; documento WO 2013/050448; documento WO 2013/050446; documento WO 2014/019908; documento WO 2014/072220; documento WO 2014/184069; y documento WO 2016/075224.

45 Ejemplos adicionales de inhibidores de cinasas incluyen los descritos en, por ejemplo, documento WO 2016/081450; documento WO 2016/022569; documento WO 2016/011141; documento WO 2016/011144; documento WO 2016/011147; documento WO 2015/191667; documento WO 2012/101029; documento WO 2012/113774; documento WO 2015/191666; documento WO 2015/161277; documento WO 2015/161274; documento WO 2015/108992; documento WO 2015/061572; documento WO 2015/058129; documento WO 2015/057873; documento WO 2015/017528; documento WO/2015/017533; documento WO 2014/160521; y documento WO 2014/011900.

50 Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en la que las cantidades del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente terapéutico adicional son juntas eficaces en el tratamiento del cáncer.

55 En algunas realizaciones, el o los agentes terapéuticos adicionales incluyen una cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son tratamientos de referencia en cánceres en los que el cáncer tiene una desregulación de un gen de RET, una proteína RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con una o más dosis del compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, como parte de las mismas formas de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de las mismas o diferentes vías de administración y/o en los mismos o diferentes programas de administración según la práctica farmacéutica habitual conocida por un experto en la materia.

También se proporciona en el presente documento (i) una combinación farmacéutica para tratar un cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales ilustrativos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) y (c) opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en el que las cantidades del compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente terapéutico adicional son juntos eficaces en el tratamiento del cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; (iii) el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un paquete o producto comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial. En una realización, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., un agente quimioterapéutico), ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una composición o dosis única. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., agente quimioterapéutico) se formulan como composiciones o dosis separadas de modo que puedan administrarse a un paciente que lo necesite simultáneamente, de manera concurrente o secuencialmente con límites de tiempo intermedios variables, en los que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Esto también se aplica a terapias de cócteles, p. ej., la administración de tres o más principios activos.

Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en el que las cantidades del compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico adicional son juntos eficaces en el tratamiento del cáncer. En una realización, el compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosis separadas. En una realización, el compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces de manera conjunta, p. ej., en dosis diarias o intermitentes. En una realización, el compuesto de fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosis combinada. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

El término "metástasis" es un término conocido en la técnica y significa la formación de un tumor adicional (p. ej., un tumor sólido) en un sitio distante de un tumor primario en un sujeto o paciente, en el que el tumor adicional incluye las mismas células cancerosas o similares que el tumor primario.

Como se usa en el presente documento, un "primer inhibidor de cinasa RET" o "primer inhibidor de RET" es un inhibidor de cinasa RET como se define en el presente documento, pero que no incluye un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, un "segundo inhibidor de cinasa RET" o "segundo inhibidor de RET" es un inhibidor de cinasa RET como se define en el presente documento, pero que no incluye un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento. Cuando están presentes un primer y un segundo inhibidor de RET, el primer y el segundo inhibidor de cinasa RET son diferentes.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. Se describen a continuación usos cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET. Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene un cáncer que incluye: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. También se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto que se ha identificado que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4. Por ejemplo, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E.

Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento un compuesto # de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en el que el primer inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de fórmula I, o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el uso (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en el que el primer inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiv) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561, o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el uso (a) detectar una o más proteínas de fusión de la tabla 1 y/o una o más supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de proteína cinasa RET de la tabla 2 en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en el que el primer inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las tablas 3 o 4; y (d) administrar un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiv) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561, o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento usos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el uso (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en el que el primer inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864. En algunas realizaciones, los usos

comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiv) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561, o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

Como otro ejemplo, en el presente documento se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en el que el segundo inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864, como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiv) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en el que el segundo inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864, como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar una o más proteínas de fusión de la tabla 1 y/o una o más de proteínas cinasa RET supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de la tabla 2 en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiv) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las tablas 3 o 4; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en el que el segundo inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864, como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiiii) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en el que el segundo inhibidor de RET se selecciona del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864, como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (e) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

Además, en el presente documento se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico (p. ej., un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia antineoplásica (p. ej., cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar una desregulación de un gen de RET, una cinasa RET o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiiii) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico (p. ej., un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia antineoplásica (p. ej., cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET que comprende (a) detectar una o más proteínas de fusión de la tabla 1 y/o una o más de proteína cinasa RET supresiones/inserciones/mutaciones puntuales de la tabla 2 en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiiii) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET de las tablas 3 o 4; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico (p. ej., un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia antineoplásica (p. ej., cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al

menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, un segundo inhibidor de RET seleccionado del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864 se administra en la etapa (d). En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento (a) detectar la proteína de fusión KIF5B-RET en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I seleccionado de i) ejemplo n.º 1-20; ii) ejemplo n.º 21-40; iii) ejemplo n.º 41-60; iv) ejemplo n.º 61-80; v) ejemplo n.º 81-100; vi) ejemplo n.º 101-120; vii) ejemplo n.º 121-140; viii) ejemplo n.º 141-160; ix) ejemplo n.º 161-180; x) ejemplo n.º 181-200; xi) ejemplo n.º 201-220; xii) ejemplo n.º 221-240; xiii) ejemplo n.º 241-260; xiv) ejemplo n.º 261-280; xv) ejemplo n.º 281-300; xvi) ejemplo n.º 301-320; xvii) ejemplo n.º 321-340; xviii) ejemplo n.º 341-360; xix) ejemplo n.º 361-380; xx) ejemplo n.º 381-400; xxi) ejemplo n.º 401-420; xxii) ejemplo n.º 421-440; xxiii) ejemplo n.º 441-460; xxiiii) ejemplo n.º 461-480; xxv) ejemplo n.º 481-500; xxvi) ejemplo n.º 501-520; xxvii) ejemplo n.º 521-540; o xxviii) ejemplo n.º 541-561 o una sal de solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, los usos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (b) al sujeto como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico (p. ej., un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia) o terapia antineoplásica (p. ej., cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, un segundo inhibidor de RET seleccionado del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864 se administra en la etapa (d).

También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende: (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un periodo de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (c) administrar un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (d) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se administran al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), también se puede administrar al sujeto otro agente antineoplásico (p. ej., un segundo inhibidor de RET o un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (p. ej., un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a). En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4. Por ejemplo, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E.

También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende: (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un periodo de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; y (c) administrar un segundo inhibidor de RET como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (d) administrar dosis adicionales de la etapa de primer inhibidor de RET (a) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se administran al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), también se puede administrar al sujeto otro agente antineoplásico. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4. Por ejemplo, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (p. ej., un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia.

También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer (p. ej., un cáncer asociado a RET) que comprende: (a) determinar si una

célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que previamente se han administrado una o más dosis de un primer inhibidor de RET, tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (b) administrar un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se administran al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, también se puede administrar al sujeto otro agente antineoplásico (p. ej., un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o inmunoterapia). En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4. Por ejemplo, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (p. ej., un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de la etapa (b), otro agente antineoplásico puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer que comprende: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que previamente se han administrado una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (b) administrar un segundo inhibidor de RET como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) administrar dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, cuando se administran al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, también se puede administrar al sujeto otro agente antineoplásico. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET incluyen una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las tablas 3 y 4. Por ejemplo, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (p. ej., un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones de (b), otro agente antineoplásico puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

En algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un primer inhibidor de RET puede ser cualquiera de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en la tabla 3 o 4 (p. ej., una sustitución en la posición de aminoácido 804, p. ej., V804M, V804L o V804E).

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET en un tumor provoca que el tumor sea más resistente al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen a continuación usos cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, se proporcionan en el presente documento un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y administrar al sujeto identificado un tratamiento que no incluye un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (p. ej., un segundo inhibidor de cinasa RET). También se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que comprende administrar un tratamiento que no incluye un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia (p. ej., un segundo inhibidor de cinasa RET). En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende: (a) administrar una o más dosis de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo durante un periodo de tiempo; (b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (c) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente

antineoplásico a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (d) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a) a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en las que se administran al sujeto dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a), también se puede administrar al sujeto otro agente antineoplásico o un segundo compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (p. ej., un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otra RET puede ser el compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado en la etapa (a).

También se proporcionan un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y al que previamente se ha administrado una o más dosis de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia o junto con otro agente antineoplásico a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (c) administrar dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo previamente administrado a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas realizaciones, en las que se administran al sujeto dosis adicionales del compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la etapa (a), también se puede administrar al sujeto otro agente antineoplásico. En algunas realizaciones, la o las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (p. ej., un segundo inhibidor de RET). En algunas realizaciones, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, otra RET puede ser el compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo administrado en la etapa (a).

En algunas realizaciones de cualquiera de los usos descritos en el presente documento, una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser cualquiera de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en la tabla 3 o 4.

Se pueden determinar procedimientos para determinar el nivel de resistencia de una célula cancerosa o un tumor a un inhibidor de RET (p. ej., cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el nivel de resistencia de una célula cancerosa a un inhibidor de RET puede evaluarse determinando la CI_{50} de un inhibidor de RET (p. ej., cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento o conocidos en la técnica) sobre la viabilidad de una célula cancerosa. En otros ejemplos, el nivel de resistencia de una célula cancerosa a un inhibidor de RET puede evaluarse determinando la velocidad de crecimiento de la célula cancerosa en presencia de un inhibidor de RET (p. ej., cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento). En otros ejemplos, el nivel de resistencia de un tumor a un inhibidor de RET puede evaluarse determinando la masa o el tamaño de uno o más tumores en un sujeto a lo largo del tiempo durante el tratamiento con un inhibidor de RET (p. ej., cualquiera de los inhibidores de RET descritos en el presente documento). En otros ejemplos, el nivel de resistencia de una célula cancerosa o un tumor a un inhibidor de RET puede evaluarse indirectamente determinando la actividad de una cinasa RET que incluye una o más de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (es decir, la misma cinasa RET expresada en una célula cancerosa o un tumor en un sujeto). El nivel de resistencia de una célula cancerosa o tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET a un inhibidor de RET es relativo al nivel de resistencia en una célula cancerosa o tumor que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET (p. ej., una célula cancerosa o tumor que no tiene las mismas mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, una célula cancerosa o un tumor que no tiene ninguna mutación de resistencia a inhibidores de RET o una célula cancerosa o un tumor que expresa una proteína RET de tipo silvestre). Por ejemplo, el nivel determinado de resistencia de una célula cancerosa o un tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET puede ser mayor de aproximadamente 1 %, mayor de aproximadamente 2 %, mayor de aproximadamente 3 %, mayor de aproximadamente 4 %, mayor de aproximadamente 5 %, mayor de aproximadamente 6 %, mayor de aproximadamente 7 %, mayor de aproximadamente 8 %, mayor de aproximadamente 9 %, mayor de aproximadamente 10 %, mayor de aproximadamente 11 %, mayor de aproximadamente 12 %, mayor de aproximadamente 13 %, mayor de aproximadamente 14 %, mayor de aproximadamente 15 %, mayor de aproximadamente 20 %, mayor de aproximadamente 25 %, mayor de aproximadamente 30 %, mayor de aproximadamente 35 %, mayor de aproximadamente 40 %, mayor de aproximadamente 45 %, mayor de

aproximadamente 50 %, mayor de aproximadamente 60 %, mayor de aproximadamente 70 %, mayor de aproximadamente 80 %, mayor de aproximadamente 90 %, mayor de aproximadamente 100 %, mayor de aproximadamente 110 %, mayor de aproximadamente 120 %, mayor de aproximadamente 130 %, mayor de aproximadamente 140 %, mayor de aproximadamente 150 %, mayor de aproximadamente 160 %, mayor de aproximadamente 170 %, mayor de aproximadamente 180 %, mayor de aproximadamente 190 %, mayor de aproximadamente 200 %, mayor de aproximadamente 210 %, mayor de aproximadamente 220 %, mayor de aproximadamente 230 %, mayor de aproximadamente 240 %, mayor de aproximadamente 250 %, mayor de aproximadamente 260 %, mayor de aproximadamente 270 %, mayor de aproximadamente 280 %, mayor de aproximadamente 290 % o mayor de aproximadamente 300 % del nivel de resistencia en una célula cancerosa o tumor que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET (p. ej., una célula cancerosa o tumor que no tiene las mismas mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, una célula cancerosa o un tumor que no tiene ninguna mutación de resistencia a inhibidores de RET o una célula cancerosa o un tumor que expresa una proteína RET de tipo silvestre).

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., un agente eficaz para el tratamiento del síndrome del intestino irritable), ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una composición o dosis única. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., un agente eficaz para el tratamiento del síndrome del intestino irritable) se formulan como composiciones o dosis separadas, de modo que pueden administrarse a un paciente que lo necesite simultáneamente, de manera concurrente o secuencialmente con límites de tiempo intermedios variables, en los que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. En una realización, el compuesto de fórmula I y el agente terapéutico adicional se formulan como formas de dosificación unitarias separadas, en las que las formas de dosificación separadas son adecuadas para administración secuencial o simultánea. Esto también se aplica a terapias de cócteles, p. ej., la administración de tres o más principios activos.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento puede usarse como agente para tratamiento de apoyo para un paciente que se somete a tratamiento contra el cáncer. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil para reducir las complicaciones diarreicas o de estreñimiento y/o el dolor abdominal asociado con el tratamiento con una o más terapias contra el cáncer. Véase, por ejemplo, publicación de los Estados Unidos n.º 2015/0099762 y Hoffman, J.M. y col. *Gastroenterology* (2012) 142: 844-854. Por consiguiente, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición proporcionados en el presente documento se pueden administrar a un paciente para abordar una o más complicaciones asociadas con el tratamiento del cáncer (p. ej., complicaciones gastrointestinales, diarrea, estreñimiento o dolor abdominal).

En algunas realizaciones, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que se somete a tratamiento contra el cáncer (p. ej., un paciente que experimenta un acontecimiento adverso relacionado con el sistema inmunitario o una complicación gastrointestinal incluyendo diarrea, estreñimiento y dolor abdominal asociado con el tratamiento del cáncer). Por ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de colitis o SII asociados con la administración de un inhibidor de punto de control; véase, p. ej., Postow, M.A. y col. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. En algunas realizaciones de este tipo, un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse para presentar baja biodisponibilidad y/o ser diana para el suministro en el tubo digestivo. Véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos n.º 6.531.152.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno asociado a cinasa RET, (ii) atenuar, aliviar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular o (iii) retardar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en el presente documento. La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo del compuesto en particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (p. ej., el peso) del paciente que necesite tratamiento, pero puede, no obstante, ser determinada de manera rutinaria por un experto en la materia.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse por diversas vías, dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosificación formulada para administración una vez al día o dos veces al día (BID). La administración parenteral incluye administración por inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular; o intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración

parenteral puede ser en forma de una sola dosis de embolada o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos, bases acuosas, en polvo u oleosas y espesantes convencionales.

5 También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones proporcionadas en el presente documento, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente actúa como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En una realización, la composición se formula para administración oral. En una realización, la composición está formulada como un comprimido o una cápsula.

Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros pacientes, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto para fórmula I como se proporciona en el presente documento) calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg o aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg o aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo.

El compuesto activo puede ser eficaz sobre un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada habitualmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg o aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. Por ejemplo, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg,

aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg o aproximadamente 100 mg/kg. En algunas realizaciones, dicha administración puede ser administración una vez al día o dos veces al día (BID).

Se proporcionan en el presente documento equipos farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a RET, tales como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. Dichos equipos pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes del equipo farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como resultará fácilmente evidente para los expertos en la materia. También se puede incluir en el equipo instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes para administrar, pautas para su administración y/o pautas para mezclar los componentes.

Un experto en la materia reconocerá que, ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y en general aceptados predicen la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la materia reconocerá además que pueden completarse ensayos clínicos en seres humanos, incluyendo los primeros en seres humanos, de intervalo de dosis y ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o los que padecen un trastorno dado, según procedimientos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A Ensayo de enzima RET

Los compuestos de fórmula I se exploraron para determinar su capacidad para inhibir la cinasa RET de tipo silvestre y mutante V804M usando tecnología de ensayo HTRF® KinEASE™-TK de CisBio. En resumen, se incubó dominio citoplasmático de RET humano recombinante marcado con GST N-terminal (aa 658-extremo) de Eurofins (RET 0,25 nM; n.º de catálogo 14-570M) o dominio citoplasmático de RET mutante V804M humano recombinante marcado con GST N-terminal (aa 658-extremo) de Millipore (enzima 0,25 nM; n.º de catálogo 14-760) con biotina de sustrato TK 250 nM (CisBio, parte del n.º de catálogo 62TK0PEC) y ATP 1 mM junto con el compuesto de prueba en un tampón que consiste en HEPES 25 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,01 % y DMSO al 2 % en un volumen de 8 µl. Los compuestos se prepararon normalmente en una dilución en serie triple en DMSO y se añadieron al ensayo para proporcionar la concentración final adecuada. Después de una incubación de 30 minutos a 22 °C, la reacción se inactivó añadiendo 8 µl de solución de inactivación que contenía Sa-XL665 31,25 nM y IX TK-ab-criptato en tampón de detección de HTRF (todos de CisBio, parte del n.º de cat. 62TK0PEC). Después de 1 hora de incubación a 22 °C, el alcance de la reacción se determinó usando un lector de placas multimodo PerkinElmer EnVision a través de la detección de doble longitud de onda HTRF y se calculó el porcentaje de control (PDC) usando un factor de emisión radiométrica. Se determinó 100 PDC sin usar ningún compuesto de prueba y se determinó 0 PDC usando reacciones de control previamente inactivadas. Los valores de PDC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros y la CI₅₀ se define como la concentración de inhibidor a la que el PDC es igual a 50 para la curva ajustada. Los valores de CI₅₀ para los compuestos probados en este ensayo se proporcionan en la tabla 5.

Ejemplo B

Ensayo de células RET

La potencia celular de un compuesto que inhibe la cinasa RET se determinó en células HEK-293 que expresaban una proteína de fusión Kif5b-RET. En resumen, las células HEK-293 que expresaban una proteína de fusión Kif5b-RET se sembraron en placas a 50.000 células/pocillo en placas revestidas con poli-D-lisina de 96 pocillos el día anterior al ensayo. Las células se incubaron durante 1 hora con el compuesto de prueba en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) a una concentración final de DMSO de 0,5 %. Los compuestos se prepararon normalmente en una dilución en serie triple en DMSO y se añadieron al ensayo para proporcionar la concentración final adecuada. Después de 1 hora se retiraron los medios, las células se fijaron con formaldehído al 3,8 % durante 20 minutos, se lavaron con PBS y se permeabilizaron durante 10 minutos con metanol al 100 %. Después se lavaron las placas con PBS-Tween20 al 0,05 % y se bloquearon con solución de bloqueo LI-COR (n.º de catálogo LI-COR 927-40000) durante 1 hora. Las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 %, después se incubaron con anticuerpo anti-fosfo-RET (Tyr1062) (n.º de catálogo de Santa Cruz sc-20252-R) y anticuerpo anti-GAPDH (n.º de catálogo de Millipore MAB374) durante 2 horas. Las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 % y se incubaron

con anticuerpos secundarios anti-680 de conejo (n.º de catálogo de Molecular Probes A21109) y anti-800 de ratón (n.º de catálogo de LI-COR 926-32210) durante 1 hora. Todos los anticuerpos se diluyeron en bloque LI-COR que contenía Tween al 0,05 %. Las placas se lavaron con PBS-Tween20 al 0,05 %, se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placas fluorescente LI-COR Aeries. La señal de fosfo-RET se normalizó con respecto a la señal de GAPDH. Se determinó 100 PDC (porcentaje de control) sin usar compuestos de prueba y se determinó 0 PDC usando 1 µM de un inhibidor de control. Los valores de PDC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros. El valor de CI_{50} es el punto donde la curva cruza 50 PDC. Los valores de CI_{50} para los compuestos probados en este ensayo se proporcionan en la tabla 5.

Ejemplo C

Ensayo de mutante G810R de RET

La potencia de un compuesto que inhibe la cinasa RET mutante G810R se determinó usando tecnología de ensayo HTRF Kinase-TK de CisBio. Los ensayos contenían RET mutante G810R producido en Array Biopharma, Inc. (enzima 1 nM - p1982 lote n.º 160713. La cinasa se incubó con biotina de sustrato TK 250 nM (CisBio, parte del n.º de catálogo 62TK0PEC) y ATP 1 mM junto con el compuesto de prueba en un tampón que consistía en HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, Triton X-100 0,01 % y DMSO al 2 % en un volumen de 8 µl. Los compuestos se prepararon normalmente como una dilución en serie triple en DMSO y se añadieron al ensayo para proporcionar la concentración final adecuada. Después de una incubación de 60 minutos a 22 °C, la reacción se inactivó añadiendo 8 µl de solución de inactivación que contenía Sa-XL665 31,25 nM y TK-ab-criptato 1x en tampón de detección de HTRF (todos de CisBio, parte del n.º de cat 62TK0PEC). Después de una incubación de 1 h a 22 °C, el alcance de la reacción se determinó usando un lector de placas multimodo PerkinElmer EnVision a través de la detección de doble longitud de onda HTRF y se calculó el porcentaje de control (PDC) usando un factor de emisión radiométrica. Se determinó cien PDC sin usar ningún compuesto de prueba y se determinó 0 PDC usando reacciones de control previamente inactivadas. Se ajustó una curva logística de 4 parámetros a los valores de PDC en función de la concentración del compuesto y el valor de CI_{50} fue el punto en el que la curva de mejor ajuste cruzó 50 PDC.

Tabla 5. CI_{50} de compuestos probados en el ensayo de los ejemplos A, B y C

N.º de ej.	CI_{50} de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	CI_{50} de enzima RET (V804M) (nM)	CI_{50} de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	CI_{50} de enzima RET (G810R) (nM)
1	24,0	145,2	1074,2	ND
2	32,1	176,2	70,3	202,3
3	16,1	90,2	37,8	ND
4	92,1	10000,0	437,2	ND
5	15,4	66,9	30,8	ND
6	16,8	61,8	22,4	ND
7	25,2	141,4	23,3	ND
8	66,2	315,7	95,2	ND
9	14,9	95,8	32,6	ND
10	110,1	492,8	ND	ND
11	42,5	143,1	89,7	ND
12	9,5	46,6	24,0	ND
13	19,2	95,6	38,6	ND
14	165,4	1135,1	ND	ND
15	264,0	1839,1	ND	ND
16	14,1	45,0	133,9	ND
17	18,1	62,8	11,8	ND
18	11,7	116,4	37,4	ND
19	11,4	40,0	40,6	ND
20	30,9	127,7	39,4	ND
21	20,2	94,2	14,5	255,1
22	50,3	239,1	100,2	ND
23	39,9	463,1	111,5	ND
24	31,0	241,5	99,7	611,3

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
25	258,8	1693,0	ND	ND
26	4048,1	5174,2	ND	ND
27	3545,8	10000,0	ND	ND
28	1314,8	10000,0	ND	ND
29	345,1	2124,0	ND	ND
30	433,8	4733,4	ND	ND
31	13,5	88,2	26,5	ND
32	69,6	409,7	85,6	ND
33	9,9	88,1	21,1	ND
34	19,7	138,2	19,9	ND
35	209,8	1263,8	ND	ND
36	62,4	534,0	120,0	ND
37	80,4	963,4	160,5	ND
38	353,4	3915,7	ND	ND
39	15,1	97,2	23,5	ND
40	63,2	802,4	193,7	ND
41	25,2	208,7	54,1	ND
42	33,0	188,5	107,8	ND
43	25,9	59,1	1991,1	ND
44	54,5	396,5	175,0	ND
45	138,2	901,3	ND	ND
46	60,8	735,8	88,6	ND
47	29,5	239,7	50,5	ND
48	22,1	44,3	5,4	182,4
49	12,5	101,3	24,1	ND
50	12,6	60,7	18,9	ND
51	14,0	62,0	46,6	ND
52	15,4	80,6	59,8	ND
53	15,6	181,0	54,8	ND
54	16,6	84,4	40,8	ND
55	17,2	89,1	202,1	ND
56	20,3	222,0	99,6	ND
57	22,3	131,0	92,1	ND
58	23,2	225,2	68,0	ND
59	24,3	147,6	95,0	ND
60	32,4	220,9	125,1	ND
61	34,6	254,8	129,3	ND
62	38,1	253,9	133,7	ND
63	18,5	67,1	12,9	550,1
64	73,1	644,9	241,3	ND
65	208,7	1451,6	ND	ND
66	54,6	250,1	157,2	ND
67	6588,9	10000,0	ND	ND
68	166,2	1329,1	ND	ND
69	222,7	678,9	ND	ND
70	469,9	3978,2	ND	ND
71	56,4	341,5	165,7	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
72	36,3	271,3	89,0	ND
73	107,8	601,8	ND	ND
74	76,3	492,4	287,0	ND
75	128,2	768,6	ND	ND
76	133,0	656,6	ND	ND
77	277,0	1133,2	ND	ND
78	180,1	920,8	ND	ND
79	241,6	968,2	ND	ND
80	1212,3	5647,2	ND	ND
81	728,9	4512,1	ND	ND
82	2656,5	8939,1	ND	ND
83	72,7	410,3	382,8	ND
84	124,1	748,4	ND	ND
85	209,6	1003,6	ND	ND
86	120,8	696,6	ND	ND
87	215,6	1075,5	ND	ND
88	34,3	151,2	30,0	ND
89	261,7	1190,6	ND	ND
90	454,6	1712,2	ND	ND
91	163,3	764,6	ND	ND
92	32,2	152,5	35,9	ND
93	157,5	771,8	ND	ND
94	88,1	702,5	370,6	ND
95	136,6	952,6	ND	ND
96	62,8	593,9	271,5	ND
97	39,1	255,9	90,1	487,0
98	21,4	152,1	269,8	ND
99	20,0	125,2	20,7	ND
100	14,1	91,3	43,4	ND
101	60,4	465,3	346,3	ND
102	69,0	535,9	149,7	ND
103	95,2	786,8	224,0	ND
104	476,6	3574,3	ND	ND
105	45,4	237,2	138,3	ND
106	33,3	360,8	58,5	ND
107	47,2	457,7	67,4	ND
108	54,6	543,1	102,95	ND
108	25,2	ND	91,7	ND
110	8,1	18,5	4,5	90,0
111	16,4	74,9	10,5	ND
112	25,7	162,9	40,4	ND
113	614,9	4754,7	ND	ND
114	109,9	843,6	ND	ND
115	15,0	70,5	16,6	54,3
116	103,8	1255,1	221,8	ND
117	51,6	322,0	135,9	ND
118	19,2	103,8	32,8	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
119	32,1	147,9	48,3	ND
120	37,3	275,1	72,3	ND
121	34,3	181,8	20,3	ND
122	80,4	790,4	213,8	ND
123	36,8	276,9	50,0	ND
124	152,6	1075,5	294,6	ND
125	27,5	310,4	69,2	ND
126	91,5	708,9	181,3	ND
127	41,9	228,5	201,5	ND
128	10,2	24,0	2,5	575,7
129	21,6	179,2	24,1	ND
130	30,9	183,7	20,1	ND
131	41,5	422,5	113,5	ND
132	256,3	1332,2	593,3	ND
133	124,4	914,8	ND	ND
134	33,1	398,3	109,7	ND
135	77,0	756,1	173,9	ND
136	13,1	26,1	3,9	386,6
137	43,7	252,0	27,1	ND
138	41,9	360,9	87,7	ND
139	237,5	1733,1	ND	ND
140	23,5	219,7	96,2	ND
141	85,5	651,3	159,0	ND
142	51,0	319,0	59,1	ND
143	36,3	276,0	46,5	ND
144	39,3	220,6	37,4	ND
145	55,1	560,5	115,5	ND
146	113,7	712,2	ND	ND
147	84,2	867,7	256,2	ND
148	144,5	1206,0	ND	ND
149	49,4	328,1	100,8	ND
150	432,5	5390,5	ND	ND
151	490,4	5556,6	ND	ND
152	122,8	1986,9	ND	ND
153	36,7	283,5	69,7	ND
154	26,2	180,3	26,8	ND
155	28,0	146,1	45,0	ND
156	31,9	157,6	20,5	ND
157	35,0	346,0	72,3	ND
158	100,6	703,4	130,9	ND
159	270,8	1356,1	ND	ND
160	34,8	397,3	86,6	ND
161	86,3	634,0	119,6	ND
162	67,0	562,6	246,7	ND
163	14,0	24,1	4,2	530,7
164	18,6	154,0	22,1	ND
165	25,3	123,1	21,6	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
166	29,3	84,2	22,6	ND
167	35,3	320,9	89,5	ND
168	50,4	212,9	50,8	ND
169	63,0	299,4	109,3	ND
170	68,6	426,2	146,2	ND
171	144,4	912,1	ND	ND
172	268,6	1788,4	ND	ND
173	46,9	244,2	44,8	ND
174	13,3	52,2	6,8	847,2
175	19,9	37,9	2,9	ND
176	24,5	74,5	10,1	ND
177	134,4	839,7	ND	ND
178	28,4	79,8	12,2	ND
179	32,1	110,8	25,4	ND
180	23,2	63,2	15,7	ND
181	91,0	674,8	165,4	ND
182	634,3	3688,8	ND	ND
183	15,1	34,1	6,4	472,6
184	21,6	82,5	17,0	3097,4
185	27,0	185,2	36,6	ND
186	20,2	149,0	36,9	ND
187	56,2	499,6	254,5	ND
188	69,2	692,5	160,5	ND
189	82,7	789,6	211,3	ND
190	443,6	5301,9	ND	ND
191	37,3	207,3	111,6	ND
192	12,3	282,3	44,7	ND
193	38,3	372,5	38,6	ND
194	57,8	610,2	106,8	ND
195	30,5	178,1	73,6	ND
196	78,1	567,2	238,3	ND
197	149,4	1533,8	ND	ND
198	59,1	356,1	193,0	ND
199	50,3	449,9	91,5	ND
200	461,7	5324,1	ND	ND
201	59,0	273,6	90,0	ND
202	278,2	2284,8	ND	ND
203	253,6	3034,5	ND	ND
204	103,7	581,8	131,7	ND
205	18,2	89,0	11,7	ND
206	61,3	519,1	78,0	ND
207	27,4	123,0	18,8	ND
208	33,3	234,5	40,4	ND
209	41,3	288,1	39,7	ND
210	34,5	196,7	57,2	786,7
211	113,5	901,6	ND	ND
212	222,7	2022,5	ND	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
213	25,2	253,7	78,3	ND
214	54,4	338,0	148,8	ND
215	108,5	753,1	ND	ND
216	29,1	211,8	73,3	ND
217	27,0	189,9	68,4	ND
218	85,6	499,9	194,1	ND
219	77,8	423,7	92,3	ND
220	101,8	661,0	181,7	ND
221	54,9	293,0	55,0	ND
222	40,8	273,9	40,9	ND
223	57,1	438,6	62,1	ND
224	125,7	1033,3	ND	ND
225	56,7	447,9	101,7	ND
226	36,3	382,8	95,6	ND
227	49,8	379,7	76,3	ND
228	45,3	388,9	76,4	ND
229	100,0	946,3	124,3	ND
230	908,8	9120,4	ND	ND
231	398,9	2999,9	ND	ND
232	41,9	223,7	60,0	ND
233	194,3	1040,2	ND	ND
234	533,5	4156,4	ND	ND
235	306,4	3651,1	ND	ND
236	348,3	3801,2	ND	ND
237	37,7	213,2	28,7	ND
238	42,4	347,8	87,5	ND
239	48,9	498,9	125,6	ND
240	62,4	566,0	137,0	ND
241	69,6	560,0	142,1	ND
242	30,5	161,4	21,3	ND
243	46,3	150,4	70,2	ND
244	107,4	476,9	ND	ND
245	543,5	10000,0	ND	ND
246	413,8	7839,8	ND	ND
247	49,6	324,3	33,8	ND
248	21,8	42,0	7,3	ND
249	10,6	37,3	8,1	ND
250	19,8	62,6	10,5	ND
251	35,0	222,7	22,1	1828,5
252	29,9	59,0	10,9	3738,7
253	51,3	1141,8	85,5	ND
254	14,8	85,7	36,8	104,5
255	14,4	128,3	22,2	80,1
256	39,3	512,3	445,1	ND
257	483,3	6165,2	ND	ND
258	660,5	1914,1	ND	ND
259	74,9	930,5	251,5	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
260	240,5	3455,9	ND	ND
261	30,7	61,4	10,7	58,7
262	92,8	549,5	58,9	872,3
263	93,2	1133,3	173,0	ND
264	117,2	1326,1	ND	938,2
265	156,5	1451,0	ND	ND
266	643,9	3333,3	ND	ND
267	121,7	1293,1	ND	ND
268	2835,2	8899,5	ND	ND
269	3789,0	10000,0	ND	ND
270	271,5	2977,8	1667,0	ND
271	514,0	4965,8	ND	ND
272	69,8	982,3	673,4	ND
273	109,4	1109,1	ND	ND
274	223,4	1756,1	ND	ND
275	965,2	9236,5	ND	ND
276	63,2	274,7	64,3	ND
277	9,7	80,8	76,6	ND
278	35,6	237,8	47,3	ND
279	64,9	704,7	136,8	ND
280	10,2	90,4	9,0	ND
281	9,4	19,3	5,4	ND
282	20,0	49,1	8,1	ND
283	31,9	107,5	8,1	ND
284	13,8	55,5	13,3	ND
285	13,1	84,9	24,1	ND
286	28,9	150,9	27,7	ND
287	17,9	121,9	30,1	ND
288	26,5	215,5	47,3	ND
289	36,8	209,1	54,8	ND
290	52,2	393,1	84,6	ND
291	43,4	547,9	86,2	ND
292	43,8	177,8	99,8	ND
293	47,7	487,0	129,3	ND
294	59,3	430,5	134,2	ND
295	53,4	181,3	195,8	ND
296	83,7	448,4	300,8	ND
297	102,3	1091,2	787,6	ND
298	33,9	234,8	31,4	ND
299	33,5	302,0	29,5	ND
300	31,0	257,6	50,2	ND
301	24,0	181,0	113,1	ND
302	65,1	504,4	158,5	ND
303	75,0	605,4	264,1	ND
304	100,2	652,5	383,3	ND
305	108,1	680,5	ND	ND
306	125,4	881,5	ND	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
307	229,0	1552,5	ND	ND
308	255,8	2199,0	ND	ND
309	140,5	1056,1	ND	ND
310	319,2	3631,3	ND	ND
311	117,4	215,0	ND	ND
312	20,8	287,9	26,1	ND
313	13,7	132,1	9,2	ND
314	28,9	308,4	36,1	ND
315	9,6	23,2	4,9	ND
316	31,9	221,4	38,2	ND
317	20,7	196,6	44,3	ND
318	69,5	345,6	142,7	ND
319	53,5	674,9	166,2	ND
320	88,8	701,8	1667,0	ND
321	94,7	757,0	1667,0	ND
322	223,4	1490,6	ND	ND
323	9,9	21,6	4,0	ND
324	11,4	15,5	10,9	ND
325	24,2	103,6	27,8	ND
326	41,1	368,2	78,8	ND
327	94,7	517,6	314,1	ND
328	82,4	586,8	444,5	ND
329	106,7	337,0	ND	ND
330	45,4	372,1	93,2	ND
331	9,4	30,8	10,3	ND
332	14,6	75,5	24,4	ND
333	29,4	218,1	33,2	ND
334	38,5	251,0	46,0	ND
335	39,4	218,5	47,1	ND
336	45,3	334,8	164,0	ND
337	12,6	30,0	4,6	ND
338	33,6	568,2	70,4	ND
339	51,7	756,7	236,9	ND
340	65,1	582,7	769,3	ND
341	79,2	397,2	1667,0	ND
342	63,8	309,7	1667,0	ND
343	55,3	329,9	970,1	ND
344	65,6	552,2	175,1	ND
345	26,8	140,5	37,5	ND
346	35,2	172,7	45,9	ND
347	77,9	832,3	161,1	ND
348	183,9	1196,6	ND	ND
349	55,7	348,7	260,8	ND
350	77,2	225,7	96,1	ND
351	313,9	2730,6	ND	ND
352	2379,9	10000,0	ND	ND
353	89,3	570,5	128,6	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
354	3347,1	10000,0	ND	ND
355	405,4	5472,6	ND	ND
356	242,1	2291,9	ND	ND
357	154,1	2082,0	ND	ND
358	50,3	710,0	150,6	ND
359	60,7	1477,2	100,2	ND
360	190,6	2393,4	ND	ND
361	62,5	288,0	102,7	ND
362	170,0	732,6	ND	ND
363	31,7	88,9	24,8	ND
364	257,3	1895,7	ND	ND
365	47,8	187,1	61,0	ND
366	22,3	47,5	19,3	ND
367	109,1	1098,7	ND	ND
368	19,8	47,2	30,3	ND
369	16,2	36,9	12,1	ND
370	19,4	56,5	13,5	ND
371	28,9	147,3	35,7	ND
372	33,9	78,7	35,7	ND
373	277,5	2974,6	ND	ND
374	581,6	6256,9	ND	ND
375	113,1	1561,6	ND	ND
376	164,8	2788,1	ND	ND
377	69,9	977,2	149,0	ND
378	110,3	1374,6	ND	ND
379	474,9	4809,7	ND	ND
380	127,5	1994,2	ND	ND
381	147,5	1714,8	ND	ND
382	31,2	134,0	28,9	ND
383	32,8	257,8	55,3	ND
384	77,4	598,8	381,7	ND
385	59,5	401,8	112,0	ND
386	193,8	2911,9	ND	ND
387	355,0	4202,6	ND	ND
388	72,6	551,6	223,5	ND
389	44,3	236,7	50,2	ND
390	69,2	621,2	231,1	ND
391	459,9	5367,8	ND	ND
392	170,9	3419,8	ND	ND
393	706,7	7376,4	ND	ND
394	111,6	887,1	ND	ND
395	365,2	2494,9	ND	ND
396	110,9	1859,9	ND	ND
397	75,6	668,0	51,9	ND
398	197,0	3411,4	ND	ND
399	86,8	1309,2	129,2	ND
400	110,0	1427,0	ND	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
401	94,9	1249,8	261,5	ND
402	114,1	1349,6	ND	ND
403	50,3	738,7	105,0	ND
404	293,8	6841,7	ND	ND
405	48,2	331,7	70,0	ND
406	46,5	299,7	46,2	ND
408	159,2	3136,0	ND	ND
409	502,1	5012,6	ND	ND
410	69,6	1038,4	1667,0	ND
411	264,3	2912,5	1667,0	ND
412	184,1	2524,7	ND	ND
413	388,6	3712,7	ND	ND
414	298,0	3136,0	990,0	ND
415	61,6	767,8	146,5	ND
416	14,1	48,3	9,3	ND
417	109,3	974,6	ND	ND
418	340,4	3890,4	ND	ND
419	402,4	5308,7	ND	ND
420	280,2	4516,5	ND	ND
421	135,3	685,8	ND	ND
422	27,4	101,6	256,9	ND
423	15,0	82,9	13,7	ND
424	102,3	736,4	ND	ND
425	21,2	162,0	49,7	3238,7
426	24,5	157,0	23,5	1489,0
427	38,7	448,8	51,1	3764,4
428	24,1	135,4	33,4	1742,5
429	38,5	452,6	34,2	5466,1
430	45,1	333,2	25,1	4137,1
431	4,5	12,3	2,4	ND
432	29,5	155,5	20,8	ND
433	14,2	28,4	3,3	246,8
434	9,3	18,1	2,8	ND
435	9,5	25,0	6,5	ND
436	34,3	117,9	11,5	351,1
437	19,0	138,8	11,1	278,0
438	10,4	53,4	5,2	104,8
439	22,6	47,0	5,7	128,1
440	13,2	32,6	36,4	ND
441	45,3	433,6	63,2	ND
442	13,8	21,5	2,0	100,6
443	6,5	11,9	0,8	ND
444	7,8	16,1	3,6	68,5
445	8,2	24,0	2,5	ND
446	9,5	44,7	10,0	119,7
447	18,2	32,1	2,7	213,4
448	9,6	20,4	94,5	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
449	11,9	28,7	2,9	400,8
450	11,4	31,3	12,6	112,7
451	8,3	14,7	7,6	52,4
452	12,4	28,4	2,9	281,7
453	9,2	29,3	227,2	ND
454	16,3	47,9	8,2	1938,2
455	23,2	53,3	5,5	904,7
456	14,7	30,0	6,7	ND
457	22,4	35,4	2,8	521,9
458	59,0	210,4	29,7	4116,7
459	10,6	56,1	15,5	123,0
460	12,9	27,4	2,3	207,5
461	5,6	16,4	90,8	ND
462	9,0	11,9	17,5	84,8
463	22,8	158,5	256,1	ND
464	38,8	252,8	61,3	ND
465	48,5	289,1	103,2	ND
466	9,7	46,4	19,3	ND
467	13,5	31,8	10,2	ND
468	4,8	10,2	6,0	ND
469	12,0	27,3	17,6	ND
470	5,5	10,4	4,0	41,0
471	18,3	29,5	10,6	175,3
472	14,5	77,0	30,1	ND
473	17,4	58,4	8,2	642,2
474	33,7	88,3	22,1	ND
475	20,0	50,0	3,4	252,5
476	20,0	55,1	21,3	ND
477	35,4	95,0	28,9	ND
478	18,3	39,9	3,2	208,3
479	12,6	51,4	10,4	242,0
480	7,4	29,3	8,3	ND
481	28,4	65,4	18,8	ND
482	9,1	22,9	25,9	ND
483	19,4	28,3	6,8	159,2
484	38,2	75,2	14,4	814,4
485	289,6	4217,1	ND	ND
486	21,7	162,4	101,8	ND
487	64,7	632,9	134,6	ND
488	80,7	321,9	144,4	ND
489	12,5	35,9	2,7	614,5
490	28,2	67,5	13,2	ND
491	19,7	75,5	38,0	ND
492	86,1	518,8	122,8	ND
493	15,3	74,6	35,2	ND
494	76,8	269,4	195,4	ND
495	20,6	139,9	37,5	ND

(continuación)

N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
496	30,1	114,1	34,8	ND
497	23,5	115,9	29,3	ND
498	41,4	48,9	57,3	ND
499	42,5	70,2	49,5	ND
500	170,3	325,4	ND	ND
501	102,4	298,9	100,7	ND
502	487,6	931,3	ND	ND
503	692,5	6084,2	ND	ND
504	25	140	88	>10.000
505	256	4286	ND	2662
506	213	638	ND	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	ND	147
510	18	111	ND	192
511	61	514	ND	841
512	38	224	ND	380
513	276	2250	ND	3009
514	572	2430	ND	2231
515	108	1122	ND	1990
516	93	885	ND	1117
517	295	1766	ND	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	ND	1487
520	730	5111	ND	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	ND	1290
523	51	483	96	473
524	314	2114	ND	2780
525	1415	3518	ND	3633
526	90	817	ND	997
527	292	4765	ND	2041
528	148	1541	ND	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	ND	8885
533	124	767	ND	876
534	104	625	ND	1051
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	ND	ND
538	172	1489	ND	ND
539	35	250	127	ND
540	72	559	210	ND
541	170	1253	ND	ND

(continuación)

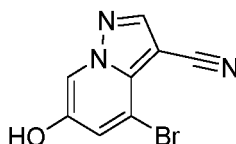
N.º de ej.	Cl ₅₀ de enzima RET (tipo silvestre) (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (V804M) (nM)	Cl ₅₀ de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Cl ₅₀ de enzima RET (G810R) (nM)
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	ND	3679
558	230	585	ND	3621
559	10	88	23,8	301,8
560	43,5	334,7	105,35	1462,9
561	165,3	972,7	292,65	2461,5

ND = no disponible

Ejemplos sintéticos

Síntesis de intermedios sintéticos

Intermedio P1



5 4-Bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Parte A: Preparación de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina

Etapa 1: Preparación de (mesitilsulfonyl)oxycarbamato de *tert*-butilo. A una solución a 0 °C de cloruro de 2,4,6-trimetilbenceno-1-sulfonyl (10,0 g, 45,72 mmol) e hidroxycarbamato de *tert*-butilo (6,088 g, 45,72 mmol) en MTBE (100 ml) se le añadió TEA (14,46 ml, 48,01 mmol) gota a gota mientras se agitaba. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante un adicional de 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con agua (100 ml), se ajustó a pH 4 con HCl 1 N_(ac.). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título inicialmente en forma de un aceite amarillento, el cual, tras el secado durante una noche a alto vacío, se volvió un sólido de color blanco (12,89 g, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,66 (s, a, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina. A TFA (117 ml, 1521 mmol) a 0 °C se le añadió lentamente (mesitilsulfonyl)oxycarbamato de *tert*-butilo (39,0 g, 124 mmol) durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y después se inactivó con la adición secuencial de hielo picado y agua. La suspensión espesa resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. Sin permitir que la torta de filtro se seque, los sólidos se recogieron mediante una cuidadosa filtración al vacío seguida de un aclarado posterior con agua (4 l) hasta que el filtrado alcanzó pH 6 (*Precaución: existe riesgo de explosión con compuesto seco a temperatura ambiente*). La torta de filtro húmeda se recogió en DCM (150 ml) y la solución bifásica resultante se separó. La capa de DCM se secó sobre MgSO₄ durante 30 min y después se filtró y aclaró con DCM (420 ml) para proporcionar el compuesto del título como una solución 0,22 M en DCM

Parte B: Preparación de 4-Bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-*io*. A una solución de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (Parte A, 26,6 g, 117 mmol) en DCM (570 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 3-bromo-5-metoxipiridina (22,1 g, 117 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, después se trató con 3-bromo-5-metoxipiridina adicional (250 mg, 1,39 mmol) y se agitó durante un adicional de 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (600 ml), se agitó a 0 °C durante 10 min y después se filtró al vacío, se aclaró con Et₂O (3 x 250 ml). Tras la reducción en volumen a aproximadamente 1/3, el filtrado produjo un precipitado adicional que se recogió por filtración. Ambas tortas de filtro se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (39,3 g, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,25 (s a, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo. A una suspensión de color blanco, agitada magnéticamente de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-*io* (33,24 g, 82,42 mmol) en DMF (82 ml) a temperatura ambiente se le añadió TEA (22,98 ml, 164,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de propiolato de etilo (16,71 ml, 164,8 mmol). Después de agitación vigorosa durante 2 d, la reacción se inactivó lentamente mediante la adición en porciones a agua con hielo en agitación rápida (820 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se filtró al vacío. Los sólidos recogidos se aclararon con agua y se secaron al aire, produciendo los compuestos del título en forma de un sólido de color naranja en una proporción isomérica de aproximadamente 4:1 (por RMN ¹H) con el isómero 6-Br como el isómero principal (21 g). La mezcla isomérica sólida húmeda (aproximadamente 75 % p/p) se usó directamente en la etapa 3 sin purificación adicional. EM (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). La proporción regioisomérica se determinó por desplazamiento químico de MeO en RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,98 (isómero 6-Br) frente a 3,83 (isómero 4-Br).

Etapa 3: Preparación de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (P1) y 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina. La mezcla isomérica de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 4-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo de la Etapa 2 (15 g, 50,1 mmol) se añadió a HBr al 48 % (114 ml) mientras que se agitaba, después se calentó a 80 °C durante 90 min seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se filtró al vacío y se aclaró con agua. El filtrado acuoso y la torta de filtro se trataron independientemente. La torta de filtro se recogió en MTBE y se filtró al vacío para retirar las impurezas insolubles. El filtrado de MTBE se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina en forma de un sólido de color beis (aproximadamente 98:2 de 6-/4-Br; 5,08 g). EM (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). Independientemente el filtrado de la mezcla de reacción acuosa original se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se recogió en DCM (50 ml) y después se filtró para retirar los sólidos insolubles. La concentración del filtrado de DCM al vacío seguido por cromatografía sobre sílice (EtOAc de 0 al 50 %/hexanos) produjo un segundo lote de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (Intermedio P1) en forma de un sólido de color blanco (punto R_f superior, 2,06 g), así como el compuesto del título de isómero menor 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (Intermedio P2) también en forma de un sólido de color blanco (punto R_f inferior, 1,32 g). EM (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído: Una solución de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (5,0 g, 22 mmol) en DMF (220 ml) se enfrió a 0 °C y después se trató lentamente con POCl₃ (6,2 ml, 66 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (220 ml) y se basificó con NaOH_(ac.) 6 M a pH 9-10. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se filtró al vacío. Los sólidos se aclararon secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y MTBE (3 x 50 ml). El sólido recogido se suspendió en DCM (500 ml) y se agitó en un baño de sonicación durante 30 min y después, se filtró al vacío. El filtrado se retuvo, mientras que la torta del filtro se recogió en agua (300 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos, junto con el filtrado de DCM retenido, se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, después se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,84 g, rendimiento del 86 %). EM (apci), m/z = 256,9 (M+H).

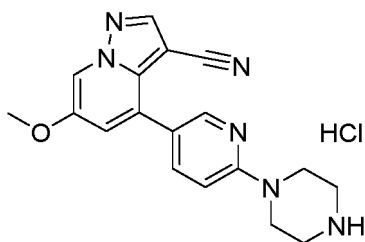
Etapa 5: Preparación de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído oxima. A una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (4,84 g, 19,0 mmol) en EtOH (253 ml) a temperatura ambiente se le añadió agua (127 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (1,98 g, 28,5 mmol). Después de agitar a 50 °C durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (150 ml) y después, se inactivó lentamente con NaHCO_{3(ac.)} saturado (30 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente la suspensión se filtró al vacío y la torta de filtro se aclaró secuencialmente con H₂O (500 ml) y MTBE (100 ml) para producir el compuesto del título como una mezcla 2:1 de E/Z (5,13 g, rendimiento cuantitativo), la cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (apci) m/z = 271,9 (M+H).

Etapa 6: Preparación de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La mezcla E/Z de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído oxima (4,95 g, 18,33 mmol) en anhídrido acético (172,9 ml, 1833 mmol) se agitó a 140 °C durante 25 h, y después, se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfrió además en un baño de hielo durante 15 min y después se filtró al vacío y se aclaró secuencialmente con agua (200 ml) y MTBE (300 ml) para proporcionar el compuesto del título (3,74 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 7: Preparación de 4-Bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo: Una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (50,0 g, 198,4 mmol) en DCE (500 ml) se trató con AlCl₃ (79,34 g,

595,1 mmol). En una atmósfera de $N_{2(g)}$, la mezcla resultante se agitó 19 h a 76 °C, antes de enfriarse a temperatura ambiente. Usando THF (1750 ml) como un disolvente de aclarado, la mezcla de reacción se vertió en una suspensión agitada mecánicamente de decahidrato de sulfato sódico (10 equiv., 639 g) en THF (1000 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y los sólidos se aclararon con THF adicional (2 x 250 ml). El filtrado se concentró al vacío, y el sólido resultante se secó a alto vacío durante 3 días para proporcionar el compuesto del título (46,18 g, rendimiento del 98 %) con pureza suficiente para su uso posterior. RMN 1H (d^6 -DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (3, 1H).

Intermedio P2

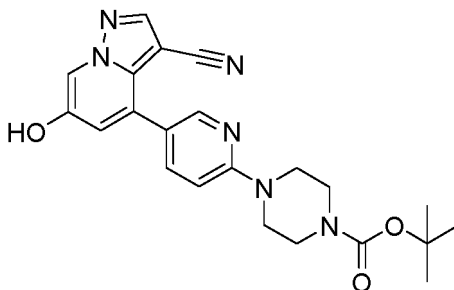


clorhidrato de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapas 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución agitada de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**, etapa 6 de la Parte B; 425 mg, 1,69 mmol) en dioxano (33,7 ml) se trató con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (985 mg, 2,53 mmol) y $K_2CO_{3(ac.)}$ 2 M (1,69 ml, 3,37 mmol). Después de purgarse con $N_{2(g)}$ durante 5 min, la mezcla se trató con X-phos (161 mg, 0,337 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (77,2 mg, 0,0843 mmol) y se purgó de nuevo con $N_{2(g)}$ durante un adicional de 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a 80 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (0-50 % MeOH al 20 %/DCM en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (842 mg, rendimiento cuantitativo).

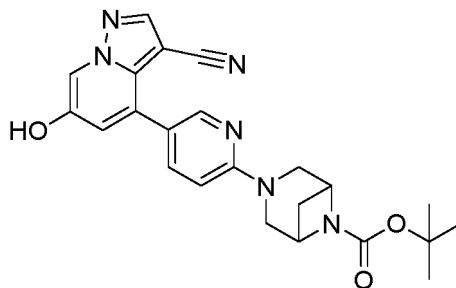
Etapas 2: Preparación de clorhidrato de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (842 mg, 1,94 mmol) en MeOH al 20 %/DCM (20 ml) se trató con HCl de 5 a 6 N en iPrOH (5 ml, 1,94 mmol). Después de agitar durante 6 h a temperatura ambiente, la suspensión se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con agua para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal clorhidrato (459 mg, rendimiento del 71 %).

Intermedio P3



4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

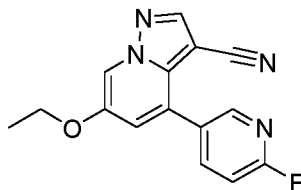
Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 1,20 g, 5,04 mmol) y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,36 g, 6,05 mmol) en $Na_2CO_{3(ac.)}$ 2 M (2,63 ml, 5,25 mmol) y dioxano (2 ml) se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (121 mg, 0,105 mmol) y se roció con $N_{2(g)}$ durante un adicional de 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C en una atmósfera de $N_{2(g)}$. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (100 ml). La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente). El residuo purificado, pero de color amarillo, se disolvió en DCM y después se trató con carbón activado. La mezcla de carbón se filtró a través de Celite®, aclarando con DCM adicional antes de concentrarse el filtrado al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,55 g, rendimiento del 73 %). EM (apci) m/z = 421,1 (M+H).

Intermedio P4**3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo**

En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 181 mg, 0,761 mmol) en dioxano (7,61 ml) se trató con ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermedio R4**; 243 mg, 0,761 mmol), Pd(PPh₃)₄ (44,0 mg, 0,0381 mmol) y Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (381 µl, 0,761 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar_(g), después el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. Posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 25-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (72 mg, rendimiento del 22 %). EM (apci) m/z = 433,2 (M+H).

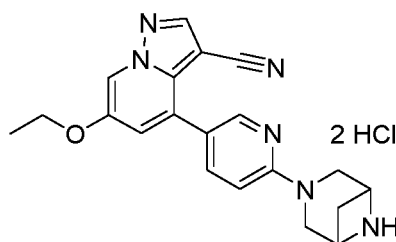
Intermedio P5**4-Bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 4,0 g, 16,80 mmol) en DMA (100 ml) se trató con K₂CO_{3(s)} (7,0 g, 51 mmol) y yodoetano (2,0 ml, 25 mmol) y después se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con 1:1 de NH₄OH/Agua. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se aislaron para proporcionar el compuesto del título (4,35 g, rendimiento del 97 %) con un pureza suficiente para su uso posterior.

Intermedio P6**6-Etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P5**; 500 mg, 1,88 mmol) en dioxano (9,40 ml) se trató secuencialmente con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (629 mg, 2,82 mmol), Pd(PPh₃)₄ (217 mg, 0,188 mmol) y Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (4,70 ml, 9,40). La mezcla resultante se roció con Ar_(g) y después el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se agitó 8 h a 90 °C, y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 25-100 % en hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 94 %). EM (apci) m/z = 283,1 (M+H).

Intermedio P7



diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Se usaron dos procedimientos (Procedimiento A y Procedimiento B, como se muestra a continuación) para preparar este intermedio.

5 Procedimiento A:

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 347 mg, 1,23 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (365,6 mg, 1,844 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (1,699 g, 12,29 mmol) en DMSO (6,15 ml) se agitó durante 3 días a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 50-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (434,5 mg, rendimiento del 77 %). EM (apci) $m/z = 461,2$ (M+H).

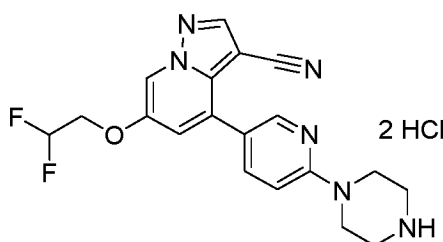
Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (44 mg, 0,096 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de introducir HCl 4 N adicional en dioxanos (2 ml). Después de agitar durante un adicional de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (34 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 361,1$ (M+H).

Procedimiento B:

Etapa 1: Preparación de (5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P5**; 38 mg, 0,14 mmol) en dioxano (1,4 ml) se trató secuencialmente con ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermedio R4**; 50 mg, 0,16 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,2 mg, 0,007 mmol) y $Na_2CO_{3(ac.)}$ 2 M (0,7 ml, 0,14 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, después el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla se agitó 8 h a 90 °C, y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 25-100 % en hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (44 mg, rendimiento del 67 %). EM (apci) $m/z = 461,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La misma que en la Etapa 2 del Procedimiento A anterior.

Intermedio P8



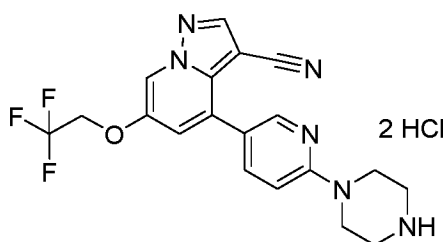
diclorhidrato de 6-(2,2-difluoroetoxy)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetoxy)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 88 mg, 0,21 mmol), 2-bromo-1,1-difluoroetano (36,4 mg, 0,251 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (86,78 mg, 0,6279 mmol) en DMF (2,09 ml) se agitó 24 h a 50 °C. Posteriormente, se introdujo 2-bromo-1,1-difluoroetano adicional (36,40 mg, 0,2512 mmol) y la mezcla resultante

se agitó un adicional de 6 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (30 mg, rendimiento del 26 %). EM (apci) m/z = 485,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2-difluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,0619 mmol) en DCM (1 ml) se trató gota a gota con HCl 4 M en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se introdujo HCl 4 M adicional en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La reacción se monitorizó para la finalización por CLEM y tras la finalización se concentró al vacío, se sometió a azeotropía con Et₂O (3 x 10 ml), para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (23,8 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 385,1 (M+H).

Intermedio P9

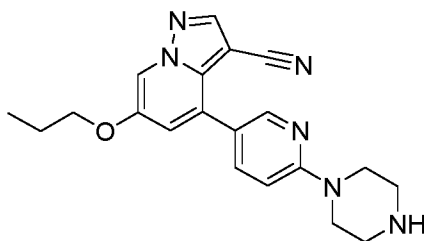


diclorhidrato de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 100 mg, 0,238 mmol) en DMF (1,19 ml) se trató con DIEA (124,6 µl, 0,7135 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (51,40 µl, 0,3567 mmol). La mezcla resultante se agitó 4 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc, agua y salmuera. Los extractos orgánicos resultantes se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 25 %). EM (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,060 mmol) en DCM (1 ml) se trató gota a gota con HCl 4 M en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se introdujo HCl 4 M adicional en dioxanos (1 ml, 4,00 mmol). La reacción se monitorizó para la finalización por CLEM y tras la finalización se concentró al vacío, se sometió a azeotropía con Et₂O (3 x 10 ml), para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (24 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 403,1 (M+H).

Intermedio P10



4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

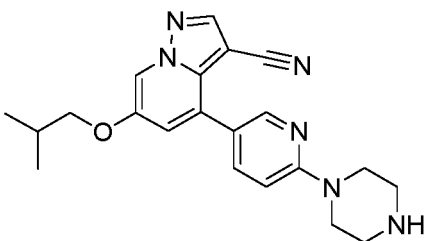
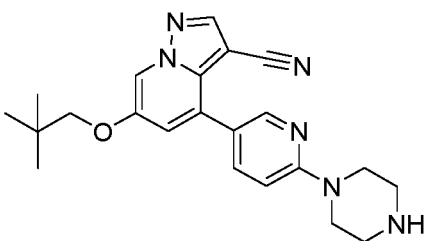
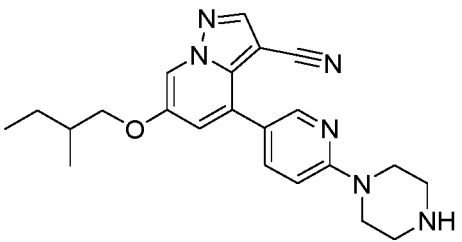
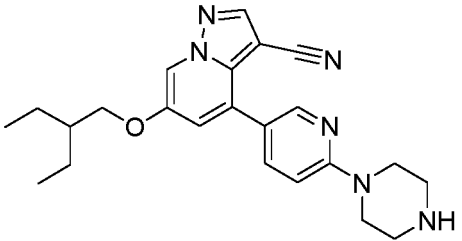
Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla agitada de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 101,3 mg, 0,2409 mmol) y K₂CO_{3(s)} (66,59 mg, 0,4818 mmol) en DMF (1,21 ml) se trató lentamente con 1-bromopropano (24,1 µl, 0,265 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-6 % en DCM

como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 463,2 (M+H).

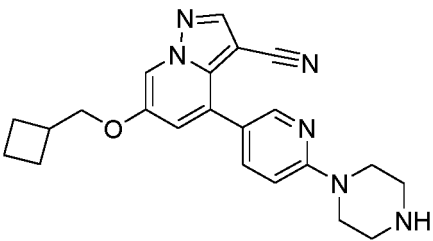
Etapa 2: Preparación de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,216 mmol) en DCM (1,08 ml) se trató con TFA (1,08 ml, 0,2162 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (78 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 363,2 (M+H).

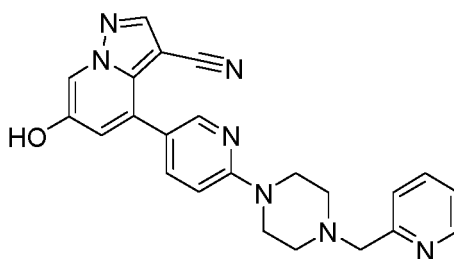
Todos los compuestos intermedios en la Tabla AA y sus precursores de piperazina protegidos con Boc se prepararon y purificaron usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio P10**. En cada caso, se recolocó 1-bromopropano con el haluro de alquilo apropiado y un eluyente de gradiente apropiado se usó para la purificación cromatográfica de cada precursor de carbamato de *t*-butilo. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia.

Tabla AA

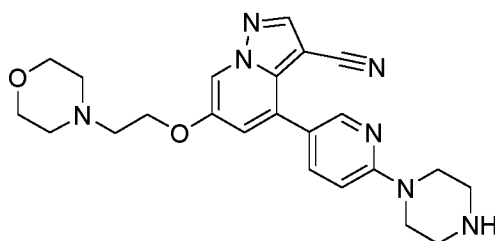
Int. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
P11		6-isobutoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	377,2 (M+H)
P12		6-(neopentiloxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	391,2 (M+H)
P13		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	391,2 (M+H)
P14		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	405,2 (M+H)

(continuación)

Int. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
P15		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	389,2 (M+H)

Intermedio P16**6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 100 mg, 0,420 mmol) y 1-(piridin-2-ilmetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermedio R9**; 192 mg, 0,504 mmol) en dioxano (4 ml) y Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (1,05 ml, 2,10 mmol) se roció con N_{2(g)} durante 5 min. La mezcla se trató con Pd(PPh₃)₄ (48,5 mg, 0,0420 mmol) y se roció con N_{2(g)} durante un adicional de 5 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante 15 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (5 ml) y se trató con HCl 2 M_(ac.) (0,9 ml). La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 20 %). EM (apci) m/z = 412,1 (M+H).

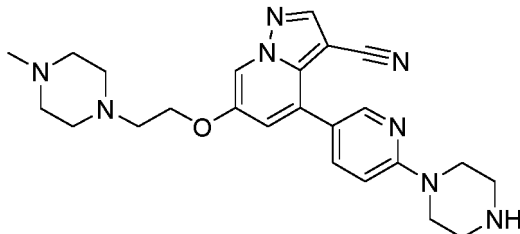
Intermedio P17**6-(2-morfolinetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución fría (0 °C) de PPh₃ (444 mg, 1,69 mmol) en 1:1 de DCM:THF (10,0 ml) se trató con DIAD (333 µl, 1,69 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante de 0 °C se trató con una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 356 mg, 0,847 mmol) y 2-morfolinetan-1-ol (207 µl, 1,69 mmol) en 1:1 de DCM:THF (20,0 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-30 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (303 mg, rendimiento del 67 %). EM (apci) m/z = 534,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(2-morfolinetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (303 mg, 0,568 mmol) en DCM (4,0 ml) se trató con TFA (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal

TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se separaron, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 41%). EM (apci) $m/z = 434,1$ (M+H).

Intermedio P18

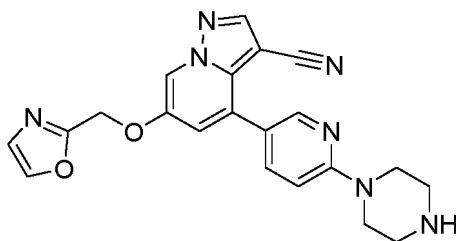


6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución fría (0 °C) de PPh_3 (233,9 mg, 0,8919 mmol) en 1:1 de DCM:THF (6,0 ml) se trató con DIAD (175,6 μl , 0,8919 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 250,0 mg, 0,5946 mmol) y 1-(N-hidroxietil)-4-metilpiperazina (102,9 mg, 0,7135 mmol) en 1:1 DCM:THF (12,0 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 1-30 %-MeOH con NH_4OH al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título el cual se llevó inmediatamente en la etapa 2. EM (apci) $m/z = 547,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1:1 de DCM:TFA (6,0 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (146,4 mg, rendimiento del 55 %). EM (apci) $m/z = 447,2$ (M+H).

Intermedio P19

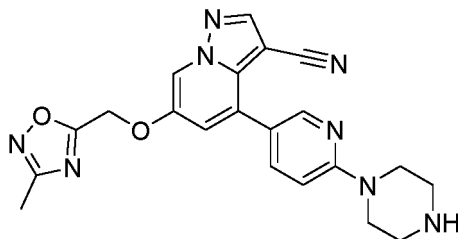


6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla a temperatura ambiente de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 77,5 mg, 0,184 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (50,9 mg, 0,369 mmol) en DMF (1,84 ml) se trató con 2-(clorometil)oxazol (43,3 μl , 0,369 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C y después se añadió 2-(clorometil)oxazol adicional (10 μl , 0,0852 mmol). Después de agitar 3 días a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10-90 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (44 mg, rendimiento del 48 %). EM (apci) $m/z = 501,8$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 mg, 0,088 mmol) en DCM (880 μl) se trató con TFA (880 μl , 0,088 mmol), después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se neutralizó con $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado y salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 85 %). EM (apci) $m/z = 401,8$ (M+H).

Intermedio P20

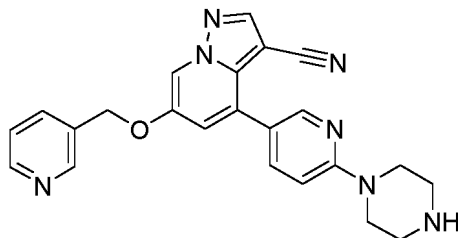


6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla a temperatura ambiente de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 83 mg, 0,120 mmol) y $K_2CO_3(s)$ (54,6 mg, 0,395 mmol) en DMF (1,97 ml) se trató con 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (40,5 μ l, 0,395 mmol) y se agitó 3,5 h a 80 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10-90 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (70,9 mg, rendimiento del 70%). EM (apci) m/z = 516,8 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,9 mg, 0,137 mmol) en DCM (1,37 ml) se trató con TFA (1,37 ml, 0,137 mmol), después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se neutralizó con $Na_2CO_3(ac.)$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3(ac.)$ saturado y salmuera, después se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 37 %). EM (apci) m/z = 416,8 (M+H).

Intermedio P21

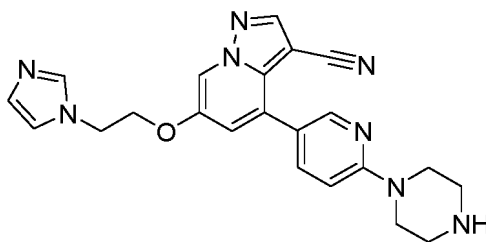


4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 0,1002 g, 0,2383 mmol) y piridin-3-ilmetanol (25,45 μ l, 0,2621 mmol) en THF (1,19 ml) se trató con PPh_3 (125,0 mg, 0,4766 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar(g)$ durante 3 min antes de introducir DIAD (92,67 μ l, 0,4766 mmol). Después de rociarse con $Ar(g)$ durante un adicional de 1 min, la mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron secuencialmente con agua y salmuera, después se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 1-6 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (107 mg, rendimiento del 88 %). EM (apci) m/z = 412,2 [(M- Boc)+H].

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (107 mg, 0,209 mmol) en DCM (1,05 ml) se trató con TFA (48,3 μ l, 0,627 mmol), después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se neutralizó con $Na_2CO_3(ac.)$ saturado. La mezcla bifásica se diluyó con $NaHCO_3(ac.)$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secó sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (86 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Intermedio P22

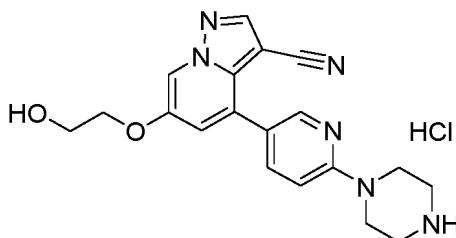


6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 0,1002 g, 0,2383 mmol) y 2-(1H-imidazol-1-yl)etan-1-ol (23,04 µl, 0,2383 mmol) en THF (1,19 ml) se trató con *PPh*₃ (78,13 mg, 0,2979 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar_(g) durante 3 min antes de introducir DIAD (57,92 µl, 0,2979 mmol). Después de rociarse con Ar_(g) durante un adicional de 2 min, la mezcla de reacción se agitó 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con 2-(1H-imidazol-1-yl)etan-1-ol adicional (23,04 µl, 0,2383 mmol), *PPh*₃ (62,50 mg, 0,2383 mmol) y DIAD (46,34 µl, 0,2383 mmol) y se dejó agitar 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 1-9 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (24 mg, rendimiento del 20 %). EM (apci) m/z = 515,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (24 mg, 0,0466 mmol) en DCM (933 µl) se trató con TFA (933 µl, 0,0466 mmol), después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se trató gota a gota con Na₂CO_{3(ac.)} hasta que cesó el desprendimiento de gas de la solución. La mezcla bifásica se diluyó con NaHCO_{3(ac.)} saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19,4 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 415,2 (M+H).

Intermedio P23

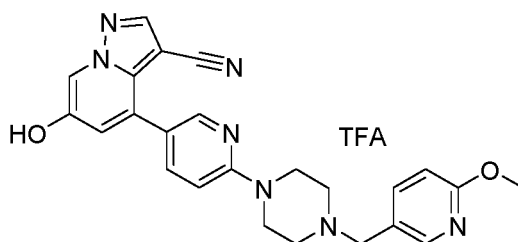


clorhidrato de 6-(2-hidroxietoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 250 mg, 0,595 mmol), (2-bromoetoxy)(*terc*-butil)dimetilsilano (128 µl, 0,743 mmol) y K₂CO_{3(s)} (247 mg, 1,78 mmol) en DMF (2,97 ml) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 26 %). EM (apci) m/z = 579,8 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 6-(2-hidroxietoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxy)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (325 mg, 0,562 mmol) en DCM (2,81 ml) se trató gota a gota con HCl 4 M en dioxanos (2,81 ml, 11,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (225 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 364,9 (M+H)

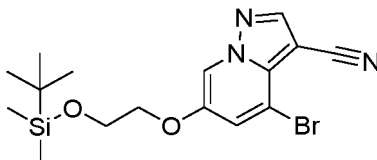
Intermedio P24



2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 100 mg, 0,420 mmol), 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermedio R10**; 207 mg, 0,504 mmol), Pd(PPh₃)₄ (19,4 mg, 0,0168 mmol), Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (630 µl, 1,26 mmol) y 1,4-dioxano (2,80 ml) se roció con N_{2(g)}, después se agitó durante una noche a 85 °C en una atmósfera de N_{2(g)}. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (145 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) m/z = 442,2 (M+H).

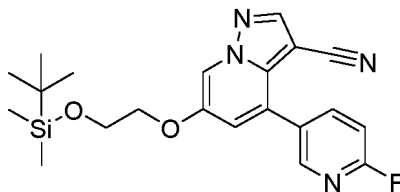
Intermedio P25



4-Bromo-6-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano (451 µl, 2,10 mmol), 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 500 mg, 2,10 mmol) y K₂CO_{3(s)} (871 mg, 6,30 mmol) en DMF (10,5 ml) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos resultantes se purificaron directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (420 mg, rendimiento del 49 %).

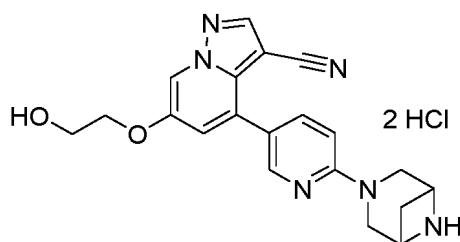
Intermedio P26



6-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P25**; 420 mg, 1,06 mmol) en dioxano (10,6 ml) se trató secuencialmente con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (355 mg, 1,59 mmol), Pd(PPh₃)₄ (61,2 mg, 0,530 mmol) y Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (2,65 ml, 5,30). La mezcla resultante se roció con Ar_(g) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-15 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título impuro. El material impuro se volvió a someter a cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-50 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (351 mg, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,81 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,25 (td, 1H, J=7,8, 2,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,38 (dd, 1H, J=7,8, 2,3 Hz), 4,21 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,97 (t, 2H, J=4,7 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Intermedio P27

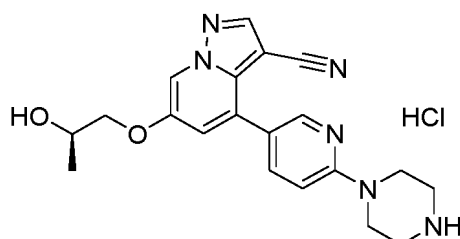


diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P26**; 110 mg, 0,267 mmol), éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (159 mg, 0,800 mmol) en DMSO (2,5 ml) se agitó 1 hora a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se aislaron y se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 17 %) el cual se llevó en la etapa 2. EM (apci) $m/z = 591,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,046 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 ml, 0,046 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (17 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 377,2$ (M+H).

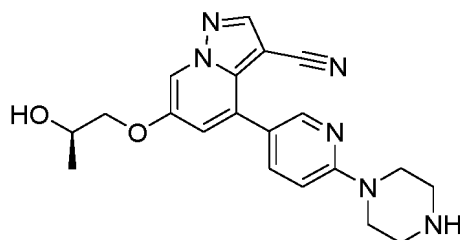
Intermedio P28



clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxi-propoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 116**; 68,3 mg, 0,143 mmol) en DCM (714 μ l) se trató con TFA (110 μ l, 1,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, antes de concentrarse la mezcla al vacío para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se convirtió en la sal HCl disolviendo la sal en HCl 6 N en iPrOH, después concentrando la mezcla al vacío, proporcionado limpiamente el compuesto del título como la sal clorhidrato (59,2 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 379,2$ (M+H).

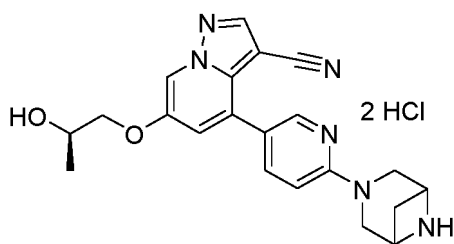
Intermedio P29



(R)-6-(2-hidroxi-propoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 116**; 40 mg, 0,084 mmol) en DCM (418 μ l) se trató con TFA (64 μ l, 0,84 mmol), después se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre DCM y K_2CO_3 (ac.) 2 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7,2 mg, rendimiento del 23 %). EM (apci) $m/z = 379,2$ (M+H).

Intermedio P30

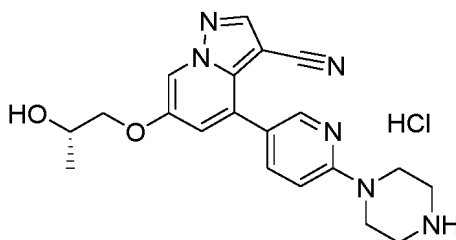


diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una suspensión de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P4**; 40 mg, 0,0925 mmol) en DMF (462 μ l) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2,378 mmol) y se agitó 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (R)-2-metiloxirano (32,4 μ l, 0,462 mmol) en DMF (462 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después durante una noche a 50 °C, antes de introducir (R)-2-metiloxirano adicional (130 μ l, 1,85 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 °C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (etapa 1; 16 mg, 0,0254 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (11,8 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Intermedio P31

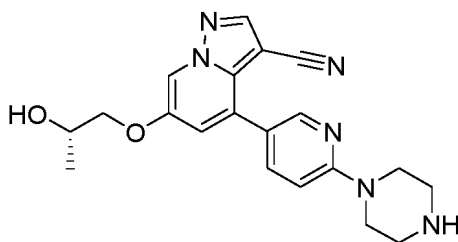


clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (2,38 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (329 mg, 2,38 mmol) y se agitó 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (S)-2-metiloxirano (138 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a 50 °C, después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-100 % en hexanos seguido de DCM al 20 %/MeOH como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (176 mg, 77 %). EM (apci) m/z = 478,9 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (etapa 1) en 1:1 de DCM:TFA (2 ml) se agitó 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con HCl 6 N en iPrOH (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (153 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 378,9 (M+H).

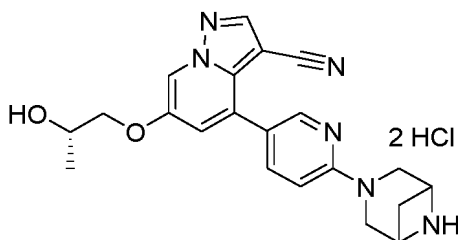
Intermedio P32



(S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 31**, Etapa 1; 17 mg, 0,036 mmol) y TFA (27 μ l, 0,36 mmol) en DCM (178 μ l) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 97 %). EM (apci) m/z = 379,1 (M+H).

Intermedio P33

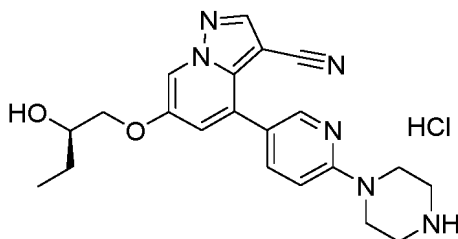


diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una suspensión de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P4**; 40 mg, 0,093 mmol) en DMF (462 μ l) se trató con $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (63,9 mg, 0,462 mmol) y se agitó 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (S)-2-metiloxirano (32,4 μ l, 0,462 mmol) en DMF (462 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después durante una noche a 50 °C, antes de introducir (S)-2-metiloxirano adicional (97,2 μ l, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (etapa 1; 15 mg, 0,026 mmol) en DCM (3 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (12 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Intermedio P34



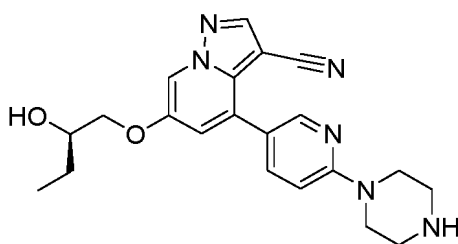
clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (2,38 ml) se trató con $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$

(329,0 mg, 2,38 mmol) y se agitó 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató lentamente con una solución de (R)-2-etiloxirano (171 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a 50 °C, después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de DCM al 0-100 % en Hexanos seguido de DCM al 20 %/MeOH como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (190 mg, 81,4 %). EM (apci) m/z = 492,9 (M+H).

Etapla 2: Preparación de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en 1:1 de DCM:TFA (3 ml) se dejó en agitación 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en HCl 6 N en iPrOH (3 ml), después se concentró inmediatamente al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (166 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 392,9 (M+H).

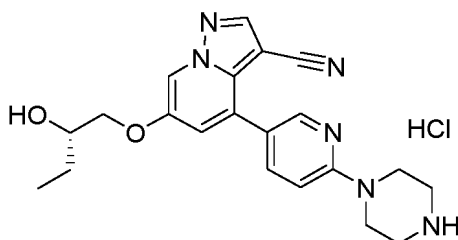
Intermedio P35



(R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (**Intermedio P34**, Etapa 1; 52,5 mg, 0,107 mmol) en DCM (1,07 ml) se trató con TFA (1,07 ml, 0,107 mmol), después se agitó 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO_{3(ac.)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (41,9 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Intermedio P36

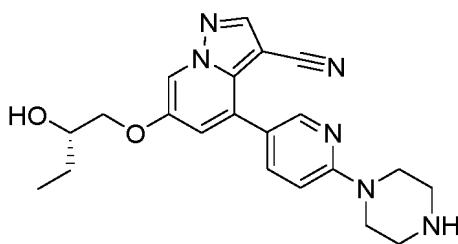


clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapla 1: Preparación de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (2,38 ml) se trató con K₂CO_{3(s)} (329,0 mg, 2,38 mmol) y se agitó 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató lentamente con una solución de (S)-2-etiloxirano (171 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 1 día a 50 °C, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-100 % en hexanos seguido de DCM al 20 %/MeOH como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (175 mg, rendimiento del 75 %). EM (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Etapla 2: Preparación de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1:1 de DCM:TFA (3 ml) se dejó en agitación 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en HCl 6 N en iPrOH (3 ml) y después se concentró inmediatamente al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (153 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 392,8 (M+H).

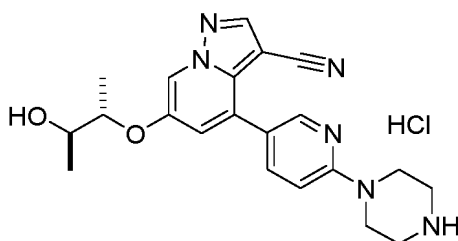
Intermedio P37



(S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P36**, Etapa 1; 86 mg, 0,17 mmol) en DCM (1,2 ml) se trató con TFA (1,2 ml, 0,17 mmol), después se agitó 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO_{3(ac.)} saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Intermedio P38

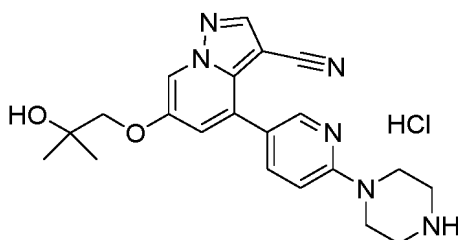


clorhidrato de 6-(((2S*,3R*)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(((2S*,3R*)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (1 ml) se trató con K₂CO_{3(s)} (329 mg, 2,38 mmol) y se agitó 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una solución de (2R*,3R*)-2,3-dimetiloxirano (171 mg, 2,38 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, y después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de DCM al 0-100 % en Hexanos seguido de DCM al 20 %/MeOH como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (223 mg, 95,6 %). EM (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 6-(((2S*,3R*)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1:1 de DCM:TFA (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 6 N en iPrOH (3 ml), después se concentró inmediatamente al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (195 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 392,9 (M+H).

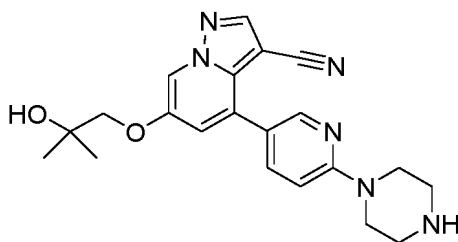
Intermedio P39



clorhidrato de 6-(2-hidrox-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidrox-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 152**; 234 mg, 0,476 mmol) en 1:1 DCM:TFA (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 6 N en iPrOH (3 ml) y después se concentró inmediatamente al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (187 mg, rendimiento del 92 %). EM (apci) m/z = 393,2 (M+H).

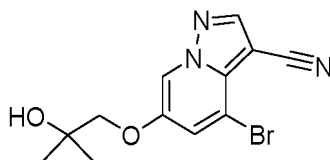
Intermedio P40



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 152**; 17 mg, 0,035 mmol) en DCM (173 μ l) se trató con TFA (27 μ l, 0,35 mmol), después se agitó 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (10 ml) y K_2CO_3 (ac.) 2 M (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (14 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 393,2 (M+H).

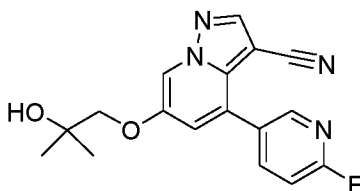
Intermedio P41



10 4-Bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 10,0 g, 42,0 mmol) y K_2CO_3 (s) (17,4 g, 126 mmol) en DMF (50 ml) se trató con 2,2-dimetiloxirano (36,9 ml, 420 mmol). Después de cerrar herméticamente el recipiente, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60 °C, después durante 12 h a 85 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla a temperatura ambiente se vertió en agua (400 ml), después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío y la torta de filtro se aclaró con agua. Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (11 g, rendimiento del 84%).

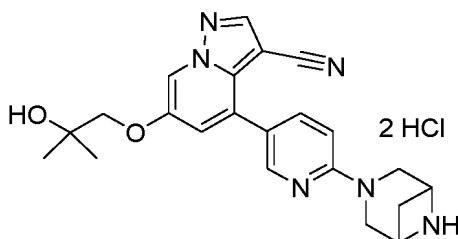
Intermedio P42



20 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P41**; 10,0 g, 32,2 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (10,8 g, 48,4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,12 g, 0,967 mmol) en dioxano (200 ml) se trató con Na_2CO_3 (ac.) 2 M (64,5 ml, 129 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, después se agitó durante 12 h a 85 °C en una atmósfera de $N_{2(g)}$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua fría (1,5 l). El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH 6 con la adición de ácido cítrico al 10 %. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró al vacío. Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10 g, rendimiento del 95%).

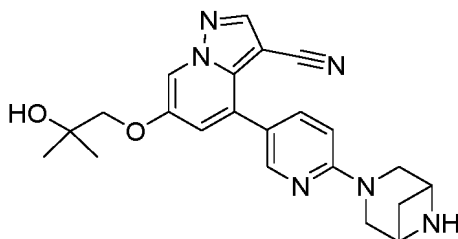
Intermedio P43



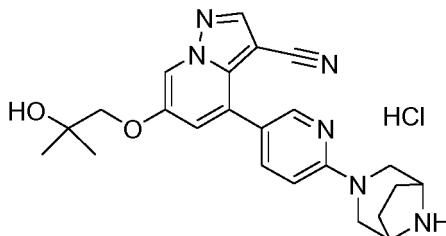
diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 1,70 g, 8,55 mmol), éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diaza-bicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (1,70 g, 8,55 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (7,88 g, 57,0 mmol) en DMSO (7 ml) se agitó 12 h a 90 °C. La suspensión espesa resultante se diluyó con DMSO adicional (2 ml) y se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla acuosa se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 30-80 %/Hexanos como el sistema eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,87 g, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 505,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (véase etapa 1; 3,05 g, 6,04 mmol) en DCM (20 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (15,1 ml, 60,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con DCM y tolueno, y después, se sonicó antes de concentrarse al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (2,44 g, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Intermedio P444-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P43**, etapa 2; 2,0 g, 4,2 mmol) en DCM (42 ml) se lavó con $NaOH_{(ac.)}$ 1 N. Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con DCM. Después, todos los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, después se pasaron a través de una fritada PS y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (244 mg). Como quedó una cantidad significativa del producto deseado en los extractos acuosos, los extractos acuosos combinados se sometieron a una serie de extracciones, primero con iPrOH al 20 % en DCM (3 x 50 ml). Después, los extractos acuosos se trataron con NaCl y se agitaron 3 h con iPrOH al 20 % en DCM (200 ml). Los extractos acuosos se separaron y se diluyeron con MeOH (500 ml). La suspensión resultante se filtró y todos los extractos orgánicos de la secuencia de extracción se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar una recuperación total de 1,75 g del compuesto del título contaminado con sales inorgánicas. El material contaminado se trituró con DCM y se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,26 g, rendimiento del 74 %). EM (apci) m/z = 405,2 (M+H).

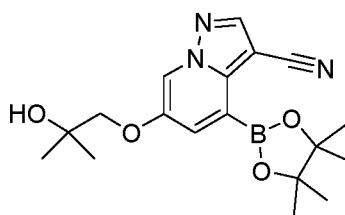
Intermedio P45clorhidrato de 4-(6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P41**; 45 mg, 0,145 mmol), ácido (6-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)borónico (**Intermedio R11**; 53,2 mg, 0,160 mmol) y

Pd(PPh₃)₄ (16,8 mg, 0,0145 mmol) en Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (363 µl, 0,725 mmol) y dioxano (725 µl) se roció con N_{2(g)}, después se agitó durante 3 h a 100 °C en una atmósfera de N_{2(g)}. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en bruto (64 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4-(6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (64 mg, 0,12 mmol) en 1:1 de DCM:TFA (1 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se trató con HCl 6 N en iPrOH (2 ml), después se concentró inmediatamente al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (24 mg, rendimiento global del 43 %). EM (apci) m/z = 419,2(M+H).

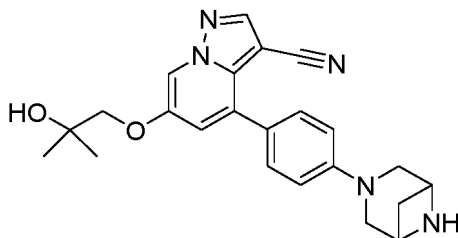
Intermedio P48



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P41**; 2,0 g, 6,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,5 g, 9,7 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,53 g, 0,64 mmol) y KOAc (1,9 g, 19 mmol) en dioxano (15 ml) se roció con Ar_(g) durante 10 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 25 % en Hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,35 (s, 6H).

Intermedio P49

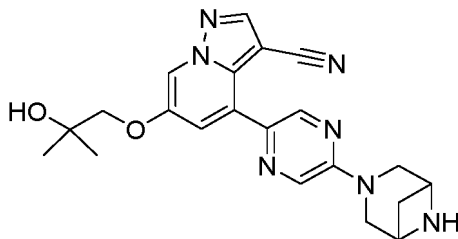


4-(4-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(4-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. En un recipiente de presión, una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P48**; 0,100 g, 0,280 mmol), 3-(4-bromofenil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio R14**; 98,9 mg, 0,280 mmol), X-Phos (26,7 mg, 0,0560 mmol) y Pd₂(dba)₃ (12,8 mg, 0,0140 mmol) en dioxano (1,0 ml) se roció con Ar_(g) durante 1 min. La mezcla se trató con K₃PO_{4(ac.)} 2 M (420 µl, 0,840 mmol) y después se roció con Ar_(g) durante un adicional de 3 min antes de cerrar herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 10 % en DCM como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (86 mg, rendimiento del 43 %). EM (apci) m/z = 404,2 (des- Boc M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(4-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(4-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,17 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (26 µl, 3,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en NaOH 1 M_(ac.) (pH 14). La mezcla acuosa resultante se saló con NaCl_(s) y se extrajo con CHCl₃. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 404,2 (M+H).

Intermedio P50

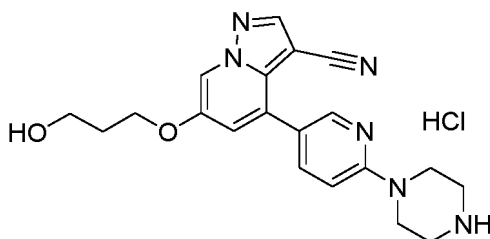


4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirazin-2-yl)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-yl)pirazin-2-yl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. En un recipiente de presión, una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P48**; 0,100 g, 0,280 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-yl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio R15**; 91,4 mg, 0,294 mmol), X-Phos (26,7 mg, 0,0560 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12,8 mg, 0,0140 mmol) en dioxano (1,0 ml) se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ durante 1 min. La mezcla se trató con $\text{K}_3\text{PO}_4(\text{ac.})$ 2 M (420 μl , 0,840 mmol) y después se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ durante un adicional de 3 min antes de cerrar herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 20% en DCM como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 37%).

Etapa 2: Preparación de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirazin-2-yl)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-yl)pirazin-2-yl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (21 μl , 2,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró la mezcla al vacío. El residuo se suspendió en NaOH 1 M(*ac.*) (pH 14). La mezcla acuosa resultante se saló con $\text{NaCl}_{(\text{s})}$ y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (39 mg, rendimiento del 64%). EM (apci) m/z = 406,2 (M+H).

Intermedio P51



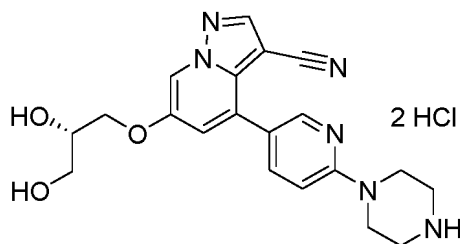
clorhidrato de 6-(3-hidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-yl)piridin-2-yl)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-yl)piridin-2-yl)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 250 mg, 0,595 mmol), (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (136 μl , 0,743 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (247 mg, 1,78 mmol) en DMF (2,97 ml) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (334 mg, rendimiento del 95 %). EM (apci) m/z = 593,8 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 6-(3-hidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de 4-(5-(6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-yl)piridin-2-yl)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (334 mg, 0,563 mmol) en DCM (2,82 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2,82 ml, 11,3 mmol) y después se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (234 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 378,9 (M+H).

Intermedio P52

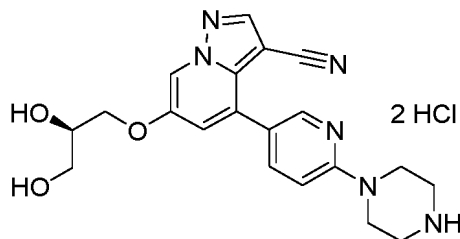


diclorhidrato de (S)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación (R)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 150 mg, 0,357 mmol), (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (53,4 µl, 0,392 mmol) y Cs₂CO_{3(s)} (389 mg, 1,20 mmol) en DMF (3,57 ml) se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 30-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (71 mg, rendimiento del 37 %). EM (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de (S)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (71 mg, 0,106 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 ml) y después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (41,9 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 395,2 (M+H).

Intermedio P53

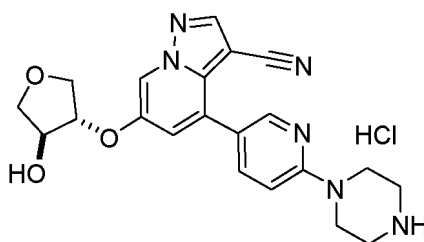


diclorhidrato de (R)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,309 mmol), (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (46,6 µl, 0,340 mmol) y Cs₂CO_{3(s)} (337 mg, 1,04 mmol) en DMF (3,09 ml) se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 30-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 24%). EM (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de (R)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-4-(5-(3-ciano-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (etapa 1; 40 mg, 0,075 mmol) en DCM (1 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml) y después se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (30 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 395,2 (M+H).

Intermedio P54

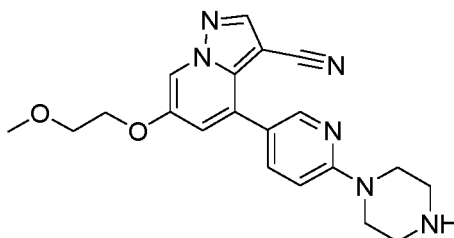


clorhidrato de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 115 mg, 0,274 mmol) en DMF (1,37 ml) se trató con $K_2CO_3(s)$ (189 mg, 1,37 mmol), después se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de añadir (1R,5S)-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (118 mg, 1,37 mmol) como una solución en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 50 °C, después, se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-100 % en hexanos seguido de DCM al 20 %/MeOH como eluyentes) para proporcionar el compuesto del título. EM (apci) m/z = 508,8 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (en 1:1 de DCM:TFA (2 ml) se agitó 30 min a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en HCl 6 N en iPrOH (2 ml) y posteriormente, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal clorhidrato (83 mg, rendimiento global del 69 %). EM (apci) m/z = 406,8 (M+H).

Intermedio P55

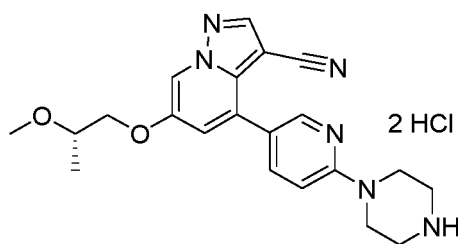


6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución fría (0 °C) de PPh_3 (377,9 mg, 1,441 mmol) en 1:1 de DCM:THF (10 ml) se trató con DIAD (283,7 μ l, 1,441 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución 1:1 de DCM:THF (20,0 ml) de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 403,9 mg, 0,9606 mmol) y 2-metoxietanol (90,90 μ l, 1,153 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se purificó por sílice (Hexanos al 50-100 %-EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título que se llevó inmediatamente en la etapa 2. EM (apci) m/z = 547,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución del 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1:1 de DCM:TFA (10 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $NaHCO_3(ac.)$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (196,1 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Intermedio P56

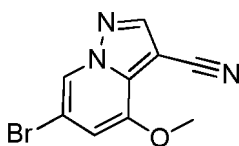


diclorhidrato de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución fría (0 °C) de *PPH*₃ (210 mg, 0,799 mmol) en 1:1 de DCM:THF (4 ml) se trató con DIAD (155 µl, 0,799 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una suspensión 1:1 de DCM:THF (4,0 ml) de (S)-2-metoxipropan-1-ol (72,0 mg, 0,799 mmol) y 4-(5-(3-ciano-6-hidroxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 168 mg, 0,400 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por sílice (acetona al 0-100 %-hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (242 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución del (S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (197 mg, 0,400 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se sometió a azeotropía con Et₂O (5 ml), para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal diclorhidrato (233 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 393,2 (M+H).

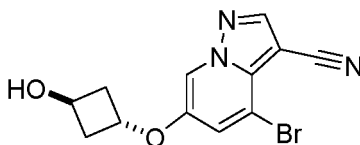
Intermedio P57



6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

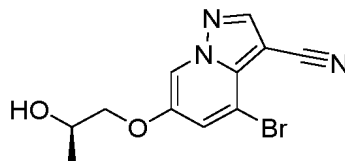
A una solución de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-ilo (**Intermedio P1, Parte B**, Etapa 1, 400 g, 0,99 mol) en acetonitrilo (3,2 l) se le añadió 2-cloroacrilonitrilo (130 g, 1,49 mol). La reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo a casi 0 °C antes de añadirse gota a gota DBU (559 g, 3,67 mol). Después de calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (9,6 l) y se filtró. El sólido húmedo aislado se recogió en DCM y la fase acuosa se retiró. La capa orgánica se filtró a través de una capa de sílice (800 g) y se lavó con DCM. El filtrado orgánico se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto, que se trituró con MTBE (450 ml), se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (75 g, rendimiento del 30 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

Intermedio P58

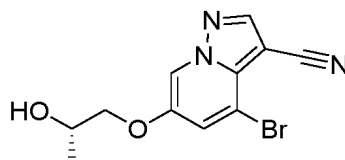


4-bromo-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

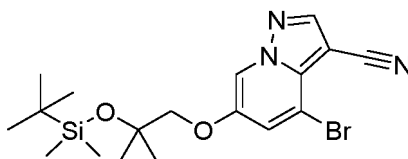
En una atmósfera inerte (N₂(g)), una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 0,250 g, 1,05 mmol) y K₂CO_{3(s)} (0,435 g, 3,15 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 4-metilbencenosulfonato de (1s,3s)-3-hidroxiciclobutilo (**Intermedio R18**; 0,254 g, 1,05 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante 2 d a 50 °C, después durante 2 d a 65 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 1:1 de salmuera/agua (50 ml), se diluyó con MTBE (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La suspensión bifásica se filtró al vacío, los sólidos se recogieron y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo del filtrado se combinó con los sólidos de la filtración y se purificó por cromatografía sobre sílice (usando 1:1 de EtOAc:Hexanos como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,97 (m, 4H).

Intermedio P59**(R)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 500 mg, 2,10 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_3(s)$ (1,451 g, 10,5 mmol) y (R)-2-metiloxirano (2,21 ml, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a 50 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (usando ACN al 5-90 %:agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (365 mg, rendimiento del 59 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

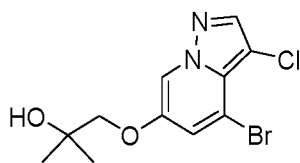
Intermedio P60**(S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 500 mg, 2,10 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_3(s)$ (1451 mg, 10,5 mmol) y (S)-2-metiloxirano (1830 mg, 31,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a 50 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml). La emulsión resultante se filtró a través de una frita de vidrio grueso y el filtrado bifásico se separó. Los extractos orgánicos se lavaron de nuevo con salmuera (50 ml), después se secaron sobre $MgSO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-90 %/Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (357 mg, rendimiento del 57 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

Intermedio P61**4-bromo-6-((1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una solución fría (0 °C) de trifenilfosfina (885,9 mg, 3,378 mmol) en 1:1 de THF:DCM (10 ml) se trató con DIAD (665,0 μ l, 3,378 mmol), después se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante se trató con una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 536,0 mg, 2,252 mmol) y (1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol (**Intermedio R19**; 546,8 mg, 2,702 mmol) en 1:1 de THF:DCM (10 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando Hexanos al 5-75 %-EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (404,2 mg, rendimiento del 42 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,49-7,48 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

Intermedio P62



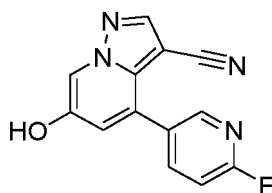
1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina. Una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio P1, Parte B, etapa 3**; 15 g, 66 mmol) en DCM (100 ml) se trató con NCS (8,821 g, 66,06 mmol) y la mezcla se sonicó durante 5 min. Después de agitar la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente, se introdujo NCS adicional (1,25 g). La mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 6 h, después se diluyó con Et₂O (100 ml), se agitó durante 10 min y se sonicó durante 2 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío, aclarándose los sólidos con Et₂O (2 x 100 ml). El filtrado se diluyó con Et₂O adicional (100 ml), después se sonicó y se filtró al vacío. Los sólidos de ambas filtraciones se combinaron para proporcionar el compuesto del título (18,69 g, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 260,9, 263,0 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol. En una atmósfera de N_{2(g)}, (4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (7,59 g, 29,0 mmol) se suspendió en DCE (290 ml), después se trató lentamente (5 min) con AlCl₃ (11,6 g, 87,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 76 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DMA (75 ml) causando una ligera exotermia. El DCE se retiró al vacío y el material residual se diluyó con agua (125 ml). La suspensión acuosa se agitó a 0 °C durante 30 min, después se filtró en frío al vacío. Los sólidos se aclararon con agua fría (0 °C) (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,00 g, rendimiento del 98 %). El material en bruto se disolvió en DMA anhidra (150 ml) y se filtró a través de un tapón de sílice, aclarándose el tapón con DMA anhidra adicional (7 x 50 ml). Una porción del filtrado (300 ml) se llevó en la Etapa 3. EM (apci) m/z = 246,9, 248,9 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. Una solución 0,06 M de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol en DMA (300 ml, 17,0 mmol se trató con K₂CO_{3(s)} (23,5 g, 170 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (7,45 ml, 84,9 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 h a 55 °C, se introdujo 2,2-dimetiloxirano adicional (7,45 ml, 84,9 mmol). La reacción lenta se agitó durante una noche a 55 °C, antes de que se introdujesen una segunda alícuota de K₂CO_{3(s)} (10 g, 72,3 mmol) y 2,2-dimetiloxirano adicional (7,45 ml, 84,9 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 85 °C en un esfuerzo por conducir la reacción hasta su finalización. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de 1:1 de NH₄Cl(ac.) saturado:agua (200 ml). La mezcla de reacción inactivada se lavó con EtOAc (5x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con agua (100 ml) y los sólidos se recogieron por filtración al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,62 g, rendimiento del 34 %). EM (apci) m/z = 319,0, 321,0 (M+H).

Intermedio P63



4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. En una atmósfera inerte (N_{2(g)}), una solución de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P57**; 200 g, 873 mmol) en dMa (2494 ml) se agitó a 40 °C y se trató gota a gota (3 gotas/segundo) con NaOH(ac.) 2 M (105 ml, 1746 mmol), después con agua (5 ml; para aclarar el embudo de adición). Se añadió gota a gota dodecil mercaptan (418 ml, 1746 mmol) (3 gotas/segundo). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (~10 °C) (8 l) y el pH se ajustó a ~5 con la adición de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. La mezcla de reacción inactiva se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después dejó reposar 12 h a temperatura ambiente para permitir que se formase más precipitado. Después, la mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarse al vacío, aclarando con agua (1,5 l). La torta de filtro se secó al vacío durante 2 h, después se trituró con heptano (2 l), se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (181 g, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 11,81 (s a, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,87 (d, 1H).

Etapa 2: Preparación de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo. En una atmósfera inerte (N_{2(g)}), una suspensión fría (4 °C) de 6-bromo-4-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 1; 100 g, 420,1 mmol) en DMA (2100 ml) se trató lentamente (10 min) con DIEA (146,7 ml, 840,2 mmol). La solución fría (2 °C) se trató gota a gota (3 gotas/segundo) con una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-

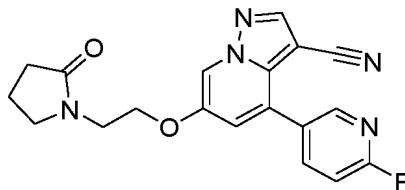
((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (157,6 g, 441,1 mmol) en DMA (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a baja temperatura (0-13 °C) durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente (15 min) en agua enfriada con hielo (8 l). La mezcla de reacción inactiva se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío a través de un papel de filtro de tela, compactando la torta del filtro con una espátula y enjuagando con agua fría (3 l). La torta de filtro resultante se secó al vacío durante 3 d para proporcionar el compuesto del título (148,5 g, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 9,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H).

Etapa 3: Preparación de 6-bromo-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla fría (0 °C) de trifluorometanosulfonato de 6-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo (Etapa 2; 98,5 g, 253 mmol) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (56,4 g, 253 mmol) en dioxano (2 l) se roció con Ar_(g) durante 5 min. La mezcla fría se trató con PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (8,26 g, 10,1 mmol) y se roció de nuevo con Ar_(g) durante 5 min. Mientras se agitaba la mezcla resultante a 0 °C, se añadió una solución de KOAc (49,6 g, 506 mmol) en agua (500 ml) a la mezcla en una atmósfera inerte (N_{2(g)}). La mezcla se agitó mecánicamente durante una noche a temperatura ambiente a presión positiva de N_{2(g)}. La mezcla de reacción se vertió en agua (7 l) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se aclaró con MTBE (1 l). La torta de filtro resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (75 g, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 9,49 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,40 (m, 1H).

Etapa 4: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una suspensión de 6-bromo-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 3; 55,1 g, 174 mmol), bis(pinacolato)diboro (46,3 g, 182 mmol) y KOAc (51,2 g, 521 mmol) en DMSO (430 ml) se roció con Ar_(g) durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (1,42 g, 1,74 mmol) y se roció con Ar_(g) durante un adicional de 10 min. La mezcla resultante se agitó mecánicamente durante 16 h a 70 °C a presión positiva de N_{2(g)}. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 1:1 de EtOAc:agua (4,0 l) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos se aclararon secuencialmente con agua (500 ml) y EtOAc (500 ml) y el filtrado bifásico se separó. La capa orgánica se dejó de lado temporalmente mientras que la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2 x 1 l) y salmuera (500 ml), después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro y se filtraron. El filtrado se trató con resina Si-Tiolresin (2 g; para recolectar Pd residual) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, la resina se aclaró con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice (usando Hexanos al 5-60 %-Acetona como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío proporcionando material semipuro. El material semipuro se recrystalizó en lotes disolviendo una porción de material (12,3 g) en acetona (120 ml) a 60 °C. La solución caliente se trató con Hexanos (120 ml), después se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de colocar en un congelador a -18 °C durante 2 h. La suspensión fría se filtró al vacío, aclarándose los sólidos puros con hexanos a temperatura ambiente. La repetición de este procedimiento de recrystalización en el material bruto restante permitió un aislamiento limpio del compuesto del título (46,2 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99-8,98 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 1,34 (s, 12H).

Etapa 5: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución fría (0 °C) de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 4; 22,96 g, 57,06 mmol) en THF (315 ml, 0,2 M) se trató con NaOH_(ac.) 2 M (142,6 ml, 285,3 mmol) seguido de la adición gota a gota de H₂O_{2(ac.)} al 35 % en peso (29,97 ml, 342,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C, antes de inactivarse con Na₂S₂O_{3(ac.)} 3 M (114,1 ml, 342,3 mmol) a 0 °C. La mezcla inactiva se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, antes de repartirse la mezcla entre MTBE (1 l) y agua (200 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 15 min y después se filtró, aclarándose con más agua. El filtrado bifásico resultante se separó y los extractos orgánicos del filtrado se lavaron con NaOH_(ac.) 0,1 M (200 ml). Los extractos acuosos se combinaron, se lavaron con MTBE (500 ml), después se acidificaron a pH ~5 usando ácido cítrico sólido. La suspensión acuosa resultante se diluyó con más agua (250 ml), se agitó durante 30 min, y después, se filtró. Los sólidos se aclararon con agua y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (11,3 g, rendimiento del 66 %). EM (APCI Neg), m/z = 253,0 (M-H).

Intermedio P64

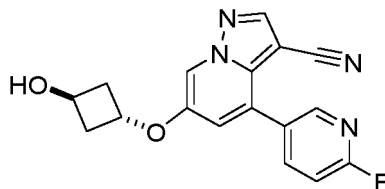


4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P63**; 200 mg, 0,787 mmol) en DMA (6 ml) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (769 mg, 2,36 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona (139 mg, 0,944 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se repartió entre agua y DCM,

después se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x) después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (115 mg, rendimiento del 34 %). EM (apci), $m/z = 366,1$ (M+H).

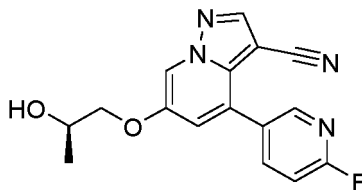
5 Intermedio P65



4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P58**; 0,100 g, 0,325 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (629 mg, 2,82 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (217 mg, 0,188 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ durante 1 min, después se trató con $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (0,470 ml, 0,974 mmol). La mezcla resultante se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ durante 3 min, antes de cerrar herméticamente el recipiente de reacción. La mezcla se agitó 3 d a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 40 % en hexanos como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (96 mg, rendimiento del 91 %). EM (apci) $m/z = 325,1$ (M+H).

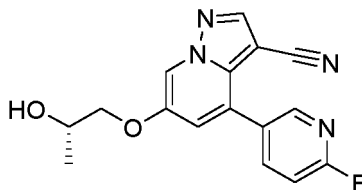
15 Intermedio P66



(R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un tubo de presión, una solución de (R)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P59**; 365 mg, 1,23 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (330 mg, 1,48 mmol) y $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (1849 μl , 3,70 mmol), después se roció con $\text{N}_{2(\text{g})}$ durante 5 min. La mezcla resultante se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35,6 mg, 0,0308 mmol), después se roció de nuevo con $\text{N}_{2(\text{g})}$ durante 5 min, antes de cerrarse herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró al vacío y los sólidos se recogieron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (229 mg, rendimiento del 60 %). EM (apci) $m/z = 313,1$ (M+H).

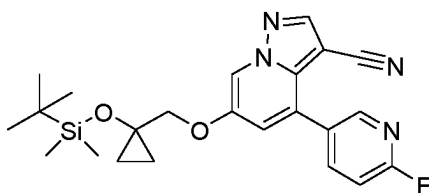
Intermedio P67



(S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un tubo de presión, una solución de (S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P60**; 357 mg, 1,21 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (323 mg, 1,45 mmol) y $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (1808 μl , 3,62 mmol) se roció con $\text{N}_{2(\text{g})}$ durante 5 min. La mezcla resultante se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34,8 mg, 0,0301 mmol), después se roció de nuevo con $\text{N}_{2(\text{g})}$ durante 5 min, antes de cerrarse herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró al vacío y los sólidos se recogieron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (191 mg, rendimiento del 51 %). EM (apci) $m/z = 313,1$ (M+H).

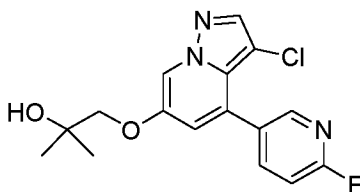
Intermedio P68



6-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-bromo-6-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P61**; 404,2 mg, 0,9569 mmol), en 4:1 de dioxano:agua (10 ml) se trató 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (234,8 mg, 1,053 mmol), Pd(PPh₃)₄ (110,6 mg, 0,09569 mmol) y K₂CO_{3(s)} (396,8 mg, 2,871 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar_(g), antes de cerrar herméticamente el recipiente de reacción. La mezcla se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 de DCM:iPrOH, se lavó con agua (1x), después se secó sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando Hexanos al 5-75 %-EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (292,6 mg, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,20-7,19 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

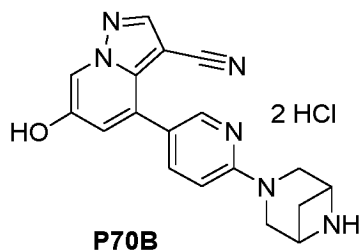
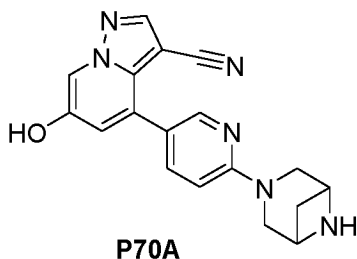
Intermedio P69



1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

En un recipiente de presión, una mezcla de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermedio P61**; 1,44 g, 4,51 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,51 g, 6,76 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (260 mg, 0,225 mmol) en dioxano (50 ml) se trató con Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (15 ml, 27 mmol). La mezcla resultante se roció con N_{2(g)} durante 10 min, antes de cerrarse herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml), y se extrajo con MTBE (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (370 mg, rendimiento del 25 %). EM (apci) m/z = 336,1 (M+H).

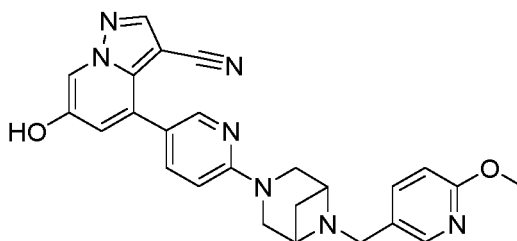
Intermedio P70A: 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y **Intermedio P70B:** diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo



Etapa 1. Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P63**; 1,256 g, 4,941 mmol) y 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,371 g, 6,917 mmol) en DMSO (6 ml) se trató con DIEA (1,721 ml, 9,881 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó 24 h a 60 °C. Se introdujo 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo adicional (0,586 g) y la mezcla de reacción se agitó 72 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (60 ml) y la suspensión resultante se filtró al vacío. Los sólidos se recogieron, después se disolvieron en EtOAc, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. De manera separada, el filtrado acuoso se extrajo de nuevo con 4:1 de DCM:iPrOH (4x) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo en bruto y los sólidos de las filtración, se purificaron ambos por cromatografía sobre sílice (usando

DCM al 0-95 %:Acetona como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 49 %). EM (apci), m/z = 433,2 (M+H). Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,40 mmol) se disolvió en 1:1 de TFA:DCM (5 ml), se diluyó con DCM (5 ml) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con 4:1 de DCM:iPrOH (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el **Intermedio P70A**: 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (322,9 mg, rendimiento del 40 %). EM (apci), m/z = 333,1 (M+H). Por separado, los extractos de $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en 4:1 de DCM:iPrOH. La suspensión se filtró al vacío y el filtrado se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Este residuo se disolvió en MeOH y se trató con HCl concentrado (10 ml). La suspensión se filtró y se concentró al vacío para retirar el MeOH, antes de diluirse con MeOH (10 ml) y MTBE (40 ml). La suspensión resultante se sonicó durante unos minutos, y después se filtró. Los sólidos se aclararon con MTBE y se secaron al vacío para proporcionar el **Intermedio P70B**: diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (450,7 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci), m/z = 333,2 (M+H).

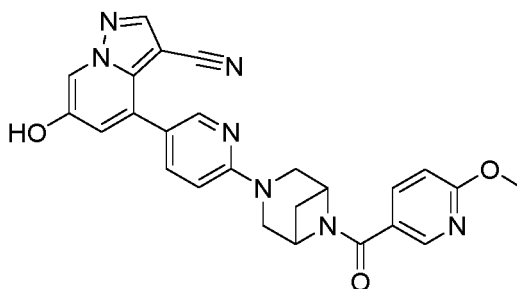
Intermedio P71



6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P70B**; 322,9 mg, 0,9715 mmol) en DCM (10 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (137,1 mg, 1,943 mmol) y 2 gotas de ácido acético glacial. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, después se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (514,8 mg, 2,429 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, antes de introducirse 6-metoxinicotinaldehído (34 mg) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (103 mg) adicionales. La mezcla resultante se agitó hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida, antes de la concentración de la mezcla. El residuo se diluyó con 4:1 de DCM:iPrOH y se extrajo con agua (2x). Los extractos acuosos combinados se volvieron a extraer con 4:1 de DCM:iPrOH (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se diluyó con 4:1 de DCM:iPrOH y se extrajo con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos acuosos se lavaron con 4:1 de DCM:iPrOH (3x), después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (27,4 mg, rendimiento del 6 %). EM (apci) m/z = 454,2 (M+H).

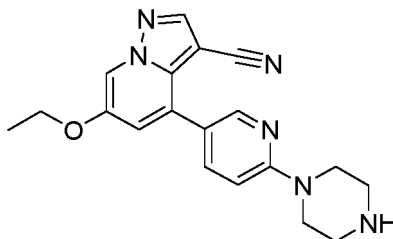
Intermedio P72



6-hidroxi-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

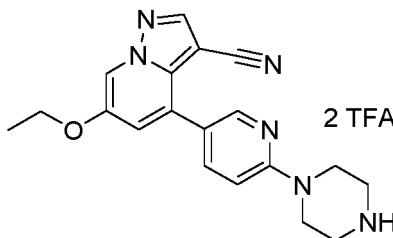
Una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P70B**; 187,7 mg, 0,5647 mmol) en DCM (11,3 ml) se trató con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico

(86,48 mg, 0,5647 mmol), HATU (257,7 mg, 0,6776 mmol) y DIEA (393,5 μ l, 2,259 mmol). La mezcla resultante estuvo durante 16 h a temperatura ambiente, antes de introducirse secuencialmente ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (43,23 mg, 0,2824 mmol) y DIEA (199 μ l, 1,13 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. Los extractos orgánicos se purificaron directamente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 %/DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (68,6 mg, rendimiento del 26 %). EM (apci) m/z = 468,2 (M+H).

Intermedio P73

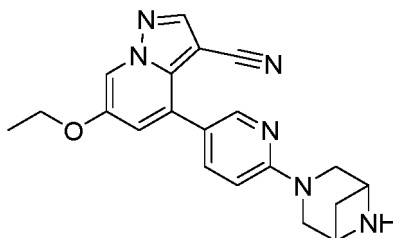
6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 255,7 mg, 0,9058 mmol) en DMSO (3,6 ml) se trató con 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo (337,4 mg, 1,812 mmol) y DIEA (315,6 μ l, 1,812 mmol) y después se agitó durante 16 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 1:1 de DCM:TFA (5,0 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95%-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se disolvieron en 4:1 de DCM:iPrOH y después se extrajeron con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (261,9 mg, rendimiento del 83 %). EM (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Intermedio P74

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 29**; 413 mg, 0,921 mmol) en DCM (8 ml) se trató con TFA (2 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 349,2 (M+H).

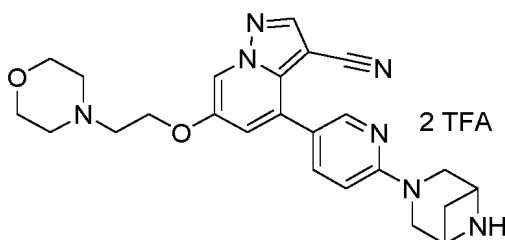
Intermedio P75

4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 347 mg, 1,23 mmol) y 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (176,6 mg, 0,8908 mmol) en DMSO (0,8 ml) se trató con

DIEA (221,7 μ l, 1,273 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a 60 °C en un recipiente cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua (3x) y salmuera (1x). Después, los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Este material se suspendió en DCM (1,0 ml) y se trató con 1:1 de TFA:DCM (0,25 ml). Después de agitar durante 7 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 4:1 de DCM:iPrOH y se extrajo con $\text{NaHCO}_{3(ac.)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (67,1 mg, rendimiento del 29 %). EM (apci) m/z = 361,2 (M+H).

Intermedio P76

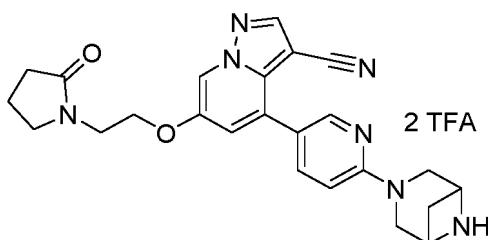


bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P4**; 350 mg, 0,809 mmol) en DMA (4046 μ l) se trató secuencialmente con $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (336 mg, 2,43 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (218 μ l, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml). La suspensión resultante se filtró al vacío, aclarándose los sólidos con agua (2 x 10 ml), después con Et_2O (2 x 10 ml). Los sólidos se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (380 mg, rendimiento del 86 %). EM (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 380 mg, 0,696 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después, se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (400 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 446,2 (M+H).

Intermedio P77



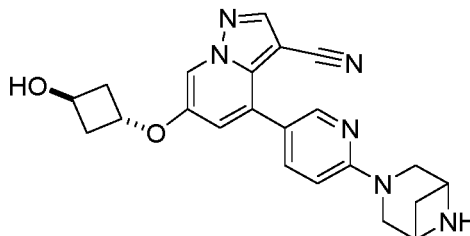
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P64**; 115 mg, 0,315 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (93,6 mg, 0,472 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (218 mg, 1,57 mmol) en DMSO (630 μ l) se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, después se extrajo con DCM (5x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc de 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 30 %). EM (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-

oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 85 mg, 0,094 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (63 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 444,2$ (M+H).

Intermedio P78

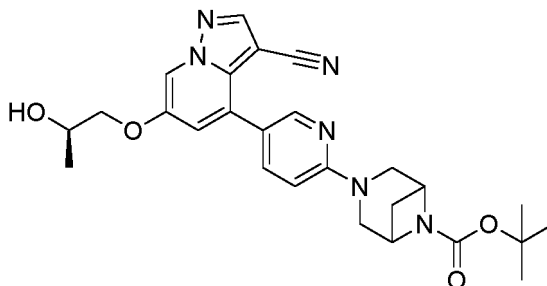


4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P65**; 50 mg, 0,15 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (0,046 g, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (0,11 g, 0,77 mmol) en DMSO (0,25 ml) se agitó durante una noche a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 ml), y se extrajo con DCM (3 ml). Los extractos orgánicos se purificaron por cromatografía sobre sílice (usando acetona al 10 % en DCM con NH_4OH al 0,05 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) $m/z = 503,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 56 mg, 0,095 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,11 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El pH del residuo se ajustó a pH 14 con la adición de NaOH 1 M. La mezcla acuosa se saló con NaCl sólido, después se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (55 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

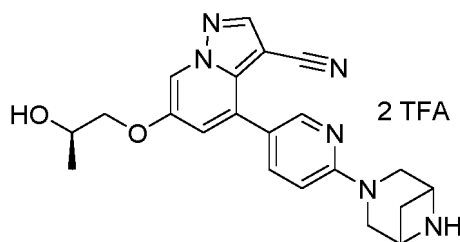
Intermedio P79



3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de (R)-4-(6-fluoropiridin-3-yl)-6-(2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P66**; 100 mg, 0,320 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (95,2 mg, 0,480 mmol) y K_2CO_3 (443 mg, 3,20 mmol) en DMSO (1601 μ l) se agitó durante 3 d a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtoAc al 50-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (97 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) $m/z = 491,2$ (M+H).

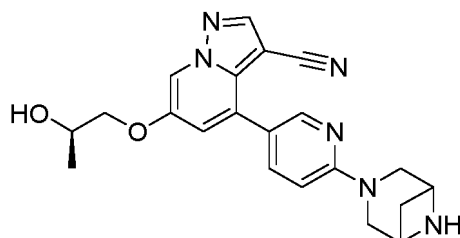
Intermedio P80



bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

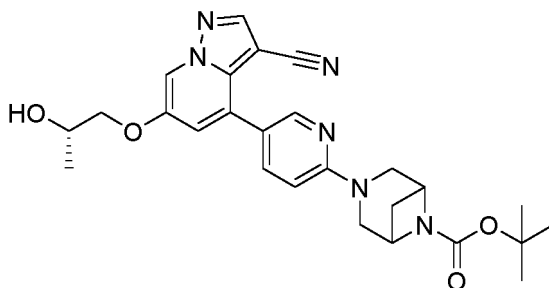
- 5 Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P79**; 97 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (122 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 391,15$ (M+H).

Intermedio P81



- 10 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P79**; 131 mg, 0,267 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando 0-100 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 72 %). EM (apci) $m/z = 391,20$ (M+H).
- 15

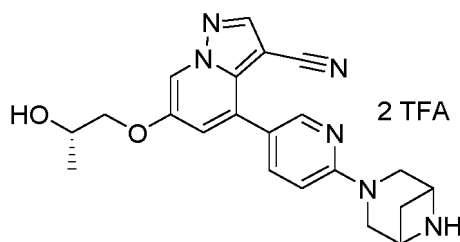
Intermedio P82



- 20 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

- Una mezcla de (S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P67**; 100 mg, 0,320 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (95,2 mg, 0,480 mmol) y K₂CO_{3(s)} (443 mg, 3,20 mmol) en DMSO (1601 μ l) se agitó durante 3 d a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtoAc al 50-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (92 mg, rendimiento del 59%). EM (apci) $m/z = 491,2$ (M+H).
- 25

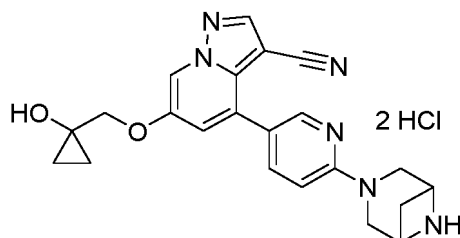
Intermedio P83



bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P82**; 92 mg, 0,188 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (116 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 391,20 (M+H).

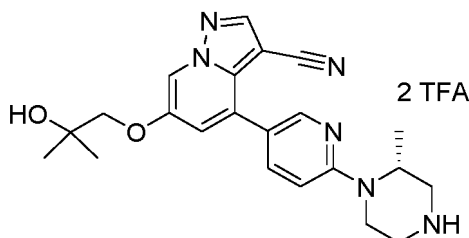
Intermedio P84



- 10 diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P68**; 292,6 mg, 0,6672 mmol) en DMSO (1,3 ml) se trató con éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (158,7 mg, 0,8006 mmol) y K₂CO_{3(s)} (922,0 mg, 6,672 mmol) se agitó durante 14 d a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 5-95 %-Acetona como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título que se llevó inmediatamente en la Etapa 2. EM (apci) m/z = 503,2 (M+H). Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; asumido 0,6672 mmol) en 1:1 de DCM:TFA (2 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 6 M en iPrOH (4448 µl, 26,69 mmol), se sonicó durante varios minutos, después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (121 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Intermedio P85



- 30 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

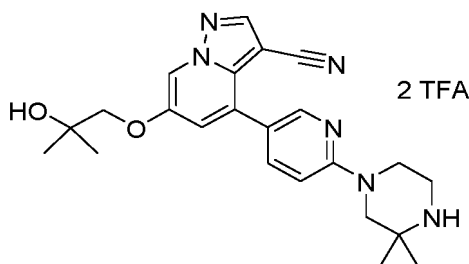
- Etapa 1: Preparación de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 1,70 g, 8,55 mmol), (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (123 mg, 0,613 mmol) y K₂CO_{3(s)} (212 mg, 1,53 mmol) en DMSO (409 µl) se agitó 5 d a

80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 6 %).

EM (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 10 mg, 0,020 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (13 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Intermedio P86

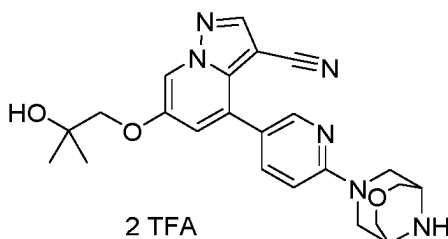


bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 50 mg, 0,15 mmol), 4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg, 0,31 mmol) y K₂CO_{3(s)} (212 mg, 1,5 mmol) en DMSO (766 µl) se agitó 23 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, rendimiento del 87 %). EM (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-4-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 69 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (86 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 419,2 (M+H).

Intermedio P87



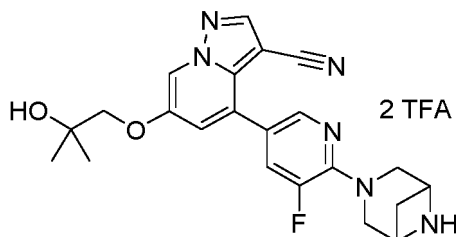
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 100 mg, 0,306 mmol), 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,460 mmol) y K₂CO_{3(s)} (127 mg, 0,919 mmol) en DMSO (409 µl) se agitó 48 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml). La suspensión resultante se filtró y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto del título (160 mg, rendimiento del 98 %). EM (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 160 mg, 0,299 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (198 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 435,3 (M+H).

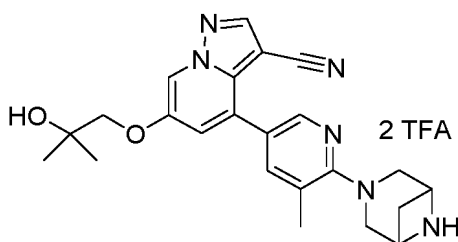
5 Intermedio P88



bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 10 Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P41**; 15 mg, 0,049 mmol), ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)borónico (**Intermedio R**; 20 mg, 0,059 mmol), $K_2CO_3(s)$ (68 mg, 0,49 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,7 mg, 0,005 mmol) en dioxano (250 μ l) y agua (200 μ l) se purgó con $Ar(g)$. La mezcla resultante se agitó durante una noche a 85 °C, después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 467,15 (M+H).
- 15 Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 14 mg, 0,027 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 423,10 (M+H).
- 20

Intermedio P89



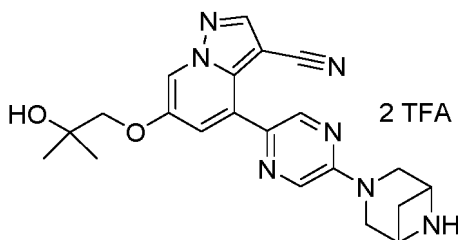
- 25 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Etapa 1: Preparación de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo
- 30 En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P41**; 150 mg, 0,484 mmol) en dioxano (200 ml) se trató secuencialmente con ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (112 mg, 0,725 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (55,9 mg, 0,0484 mmol) y $Na_2CO_3(ac.)$ 2 M (1209 μ l, 2,42 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar(g)$, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con DCM (3x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 36%). EM (apci) m/z = 341,1 (M+H).
- 35 Etapa 2: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 1; 60 mg, 0,18 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,35 mmol) y $K_2CO_3(s)$ (244 mg, 1,8 mmol) en DMSO (881 μ l) se agitó durante 23 h a 80 °C. La suspensión resultante se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x
- 40

10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (8,4 mg, rendimiento del 9%). EM (apci) $m/z = 519,2$ (M+H).

5 Etapa 3: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 2; 8,4 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 419,2$ (M+H).

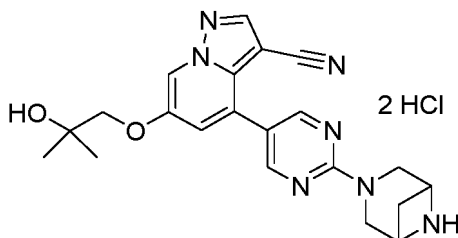
Intermedio P90



bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

15 Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P50**, Etapa 1; 20 mg, 0,040 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 406,15$ (M+H).

Intermedio P91

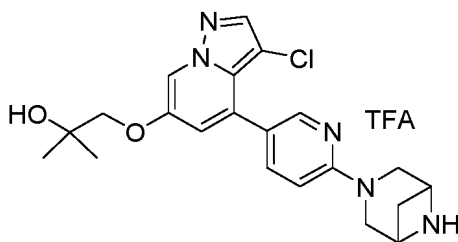


diclorhidrato de 4-(2-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

25 Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P41**; 68 mg, 0,22 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio R21**; 88 mg, 0,22 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 0,022 mmol) en dioxano (730 μl) se roció con $\text{Ar}_{(g)}$ durante 30 segundos, antes de introducir $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (420 μl , 0,840 mmol). La mezcla resultante se roció con $\text{Ar}_{(g)}$ durante un adicional de 2 min, antes de cerrarse herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando acetona al 15 % en DCM como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (53 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) $m/z = 450,2$ (M+H); 406,2 (des-Boc M).

30 Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(2-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 53 mg, 0,105 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (524 μl , 2,10 mmol). La suspensión resultante se diluyó con MeOH (250 μl) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (54 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 406,2$ (M+H).

Intermedio P92

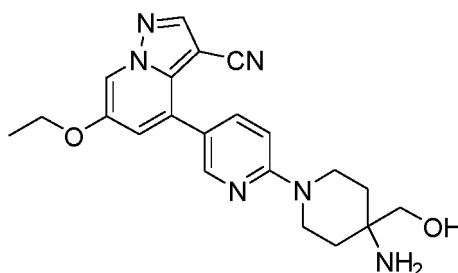


2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermedio P69**; 258 mg, 0,768 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (229 mg, 1,15 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (425 mg, 3,07 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó durante una noche a 90 °C en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se trató con 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg) y $K_2CO_{3(s)}$ (100 mg) adicionales y se agitó durante una noche a 105 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM/agua. La mezcla bifásica se lavó con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (330 mg, rendimiento del 84 %). EM (apci) $m/z = 514,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. Una solución de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 330 mg, 0,642 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TFA (1,5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (392 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 414,1$ (M+H).

Intermedio P93

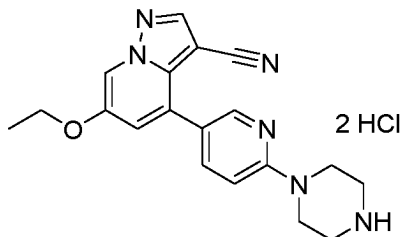


4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**, 303,4 mg, 1,075 mmol) en DMSO (21,50 ml) se le añadió éster metílico del ácido 4-N-Boc-amino-piperidin-4-carboxílico (416,5 mg, 1,612 mmol) y carbonato potásico (297,1 mg, 2,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (76,7 mg, rendimiento del 13,7 %) con pureza suficiente para la etapa 2. EM (apci) $m/z = 521,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de borohidruro de litio (0,0120 ml, 0,365 mmol) en THF (0,912 ml) se le añadió 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (47,5 mg, 0,0912 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (65,9 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. EM (apci) $m/z = 493,2$ (M+H).

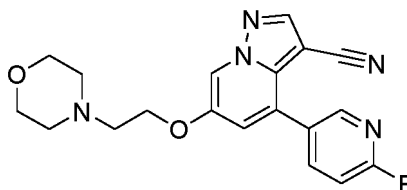
Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (65,9 mg, 0,134 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,2 ml, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con Na_2CO_3 saturado. La fracción acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (35,6 mg, rendimiento del 68 %). EM (apci) $m/z = 393,2$ (M+H).

Intermedio P94

diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 500 mg, 1,19 mmol) en DMF (3,96 ml) se trató secuencialmente con K_2CO_3 (329 mg, 2,38 mmol) y yodoetano (143 μ l, 1,78 mmol), después se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (32 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró, aclarándose los sólidos con agua (3 x 10 ml). Después de secarse al aire, los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto del título (530 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 530 mg, 1,18 mmol) en MeOH (5,91 ml) se trató gota a gota con HCl 5-6 N en iPrOH (4,73 ml, 23,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después, se introdujo un adicional de HCl 5-6 N en iPrOH (4,73 ml, 23,6 mmol). Después de agitar durante un adicional de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró al vacío, aclarándose los sólidos secuencialmente con MeOH (3 x 1 ml) y MTBE (3 x 10 ml). Los sólidos se secaron al vacío y se recogieron para proporcionar el compuesto del título (445 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Intermedio P95

4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo Procedimiento A.

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**, 1000 mg, 4,201 mmol) en DMA (21,005 l) se trató con carbonato potásico (1742 mg, 12,60 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (1,132 ml, 8,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NaCl_{(ac)}$ saturado. El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (1475 mg, 4,200 mmol, rendimiento del 99 %) con pureza suficiente para la etapa 2. EM (apci) m/z = 351 (M+).

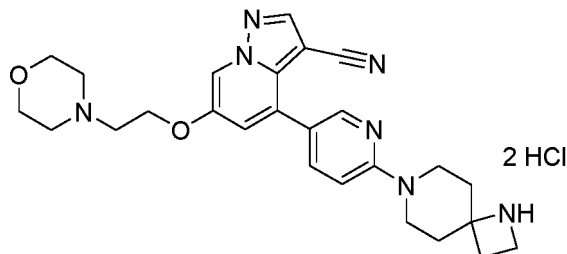
Etapa 2: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-bromo-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,83 g, 1,394 mmol) en 1,4-dioxano (1000 ml) se trató con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (373,2181 mg, 1,673 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (32,22577 mg, 0,0279 mmol) y carbonato potásico acuoso (2,092 ml, 4,183 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con NaOH 1 N. Las fracciones acuosas se extrajeron con MTBE, después se ajustaron a pH 4 con HCl 4 N. Se añadió $NaCl_{(ac)}$ saturado y la mezcla acuosa se extrajo con 4:1 de DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,341 g, 0,928 mmol, rendimiento del 66,6 %). EM (apci) m/z = 368,1 (M+H).

Procedimiento B.

Una suspensión de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P63**; 1,00 g, 3,93 mmol) en DMA (8 ml) se trató secuencialmente con K_2CO_3 (1,63 g, 11,8 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (883 mg, 5,90 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 19 h a 55 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron

al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando Acetona al 5-100 %/Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (870 mg, rendimiento al 60 %). EM (apci) m/z = 368,1 (M+H).

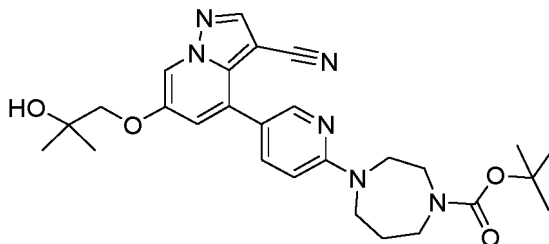
Intermedio P96



diclorhidrato de 4-(6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 7-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,7-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 535**; 625 mg, 1,09 mmol) en DCM (3 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (3,05 ml, 15,3 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (3 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, aclarándose los sólidos aislados con Et₂O (5 x 1 ml). El filtrado se volvió a filtrar, y los sólidos aislados se combinaron y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (532,3 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) m/z = 474,2 (M+H).

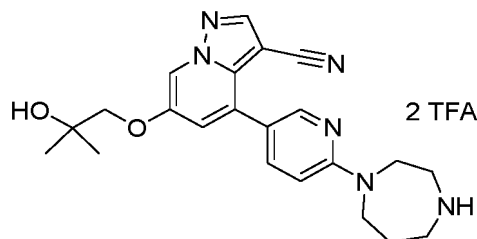
Intermedio P97



4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo de presión cerrado herméticamente, una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 300 mg, 0,919 mmol), 1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (552 mg, 2,76 mmol) y TEA (1,03 ml, 7,35 mmol) en DMSO (1,8 ml) se agitó durante una noche a 95 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NH₄Cl(ac.) saturado. Después de la separación de fase, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3x). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 %/Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (400 mg, rendimiento al 86 %). EM (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Intermedio P98

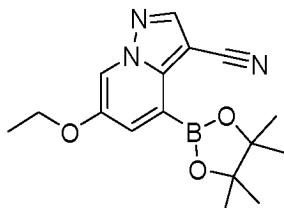


bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P97**; 400 mg, 0,790 mmol) en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (1,29 ml, 15,8 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para

proporcionar el compuesto del título (501 mg, rendimiento del 100 %). EM (apci) $m/z = 407,2$ (M+H).

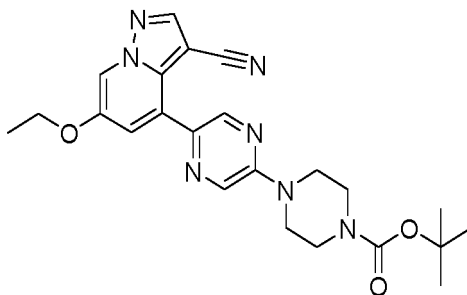
Intermedio P99



6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P5**; 570 mg, 2,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,44 g, 21,4 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (174 mg, 0,214 mmol) y KOAc (1,05 g, 10,7 mmol) en dioxano (21,4 ml) se roció con $Ar_{(g)}$, durante 10 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de un papel GF/F. El filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó dos veces por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en EtOAc, después con Hexanos al 0-100 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para uso adicional (772 mg, rendimiento aprox. del 63 % basado en una pureza del 55 %). EM (apci) $m/z = 314,1$ (M+H).

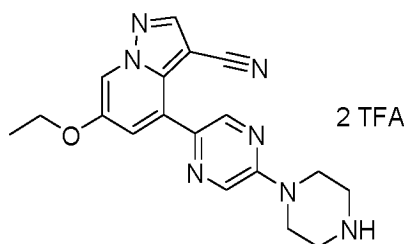
Intermedio P100



- 15 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

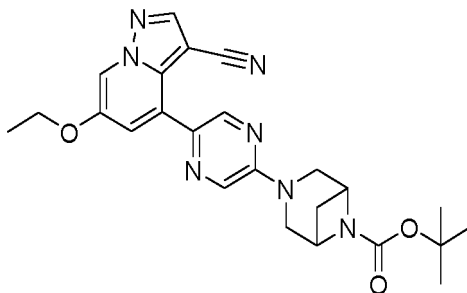
Una mezcla de 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P99**; 40 mg, 0,13), 4-(5-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio R23**; 38 mg, 0,13 mmol), $K_3PO_4(ac.)$ 2 M (192 μ l, 0,38 mmol), X-phos (12 mg, 0,026 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (5,8 mg, 0,0064 mmol) en dioxano (639 μ l) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min y después el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (2x) y salmuera (1x), y después se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 10-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (49 mg, rendimiento del 85 %). EM (apci) $m/z = 450,2$ (M+H).

Intermedio P101



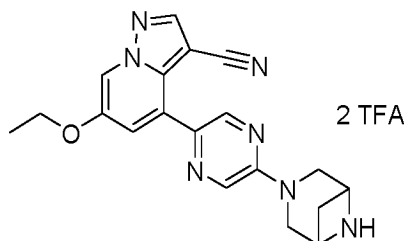
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 30 Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P100**; 27 mg, 0,060 mmol) en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (2 ml, 26,1 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (35 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 350,2$ (M+H).

Intermedio P102

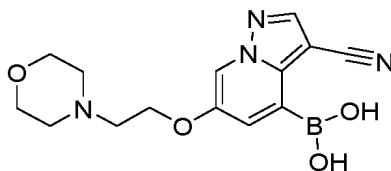
3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P99**; 150 mg, 0,479 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio R15**; 149 mg, 0,479 mmol), $K_3PO_4(ac.)$ 2 M (718 μ l, 1,44 mmol), X-phos (45,7 mg, 0,0958 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (21,9 mg, 0,0239 mmol) en dioxano (2,40 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min y después el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 43 %). EM (apci) m/z = 478,2 (M+H).

Intermedio P103

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il

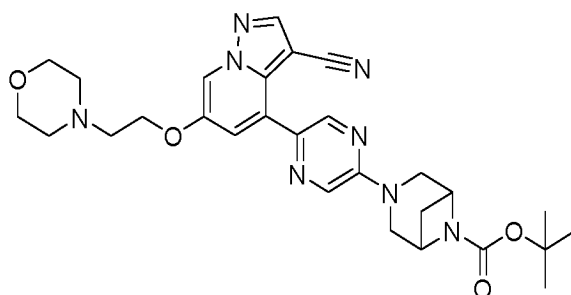
Una suspensión de 3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P102**; 95 mg, 0,206 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (20 ml). El precipitado resultante se recogió, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 82,4 %). EM (apci) m/z = 362,1 (M+H).

Intermedio P104

ácido (3-ciano-6-(2-morfolinetoxy)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico

En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-morfolinetoxy)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P95**; **Procedimiento A, Etapa 1**; 200 mg, 0,336 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,446 g, 5,694 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (46,4 mg, 0,0570 mmol) y KOAc (167,7 mg, 1,709 mmol) en dioxano (3,36 ml) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de un papel GF/F. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente escalonado de MeOH al 0-20 % en DCM con NH₄OH al 2 %, seguido de MeOH al 98 % con NH₄OH al 2 % como el sistema eluyente de gradiente). El residuo purificado se disolvió en DCM (2 ml) y se trituyó con Et₂O (5 ml). La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se aislaron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 56 %). EM (apci) m/z = 317,1 (M+H).

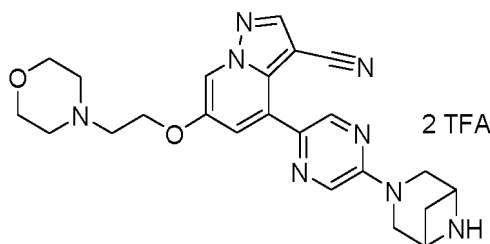
Intermedio P105



3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de ácido (3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico (**Intermedio P104**; 60 mg, 0,190 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio R15**; 61,9 mg, 0,199 mmol), X-phos (18,1 mg, 0,0380 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8,69 mg, 0,00949 mmol) en dioxano (949 µl) se trató con K₃PO₄(ac.) 2 M (285 µl, 0,569 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar_(g) y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un papel GF/F. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 17 %). EM (apci) m/z = 547,3 (M+H).

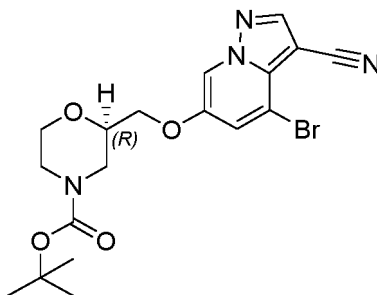
Intermedio P106



bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

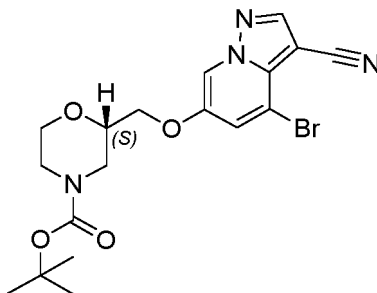
Una suspensión de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P105**; 18 mg, 0,0329 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con Et₂O (3 x 5 ml) para proporcionar el compuesto del título (22,2 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Intermedio P107



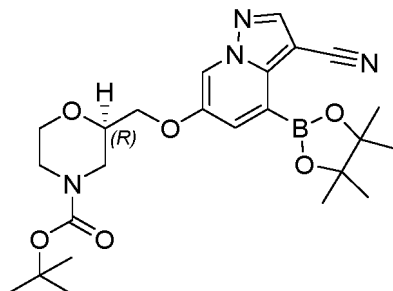
(R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (300 mg, 1,07 mmol) y 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 255 mg, 1,07 mmol) en DMA (2,14 ml) se trató con Cs₂CO₃(s) (1,05 g, 3,21 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (468 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,24, 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

Intermedio P108

(S)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

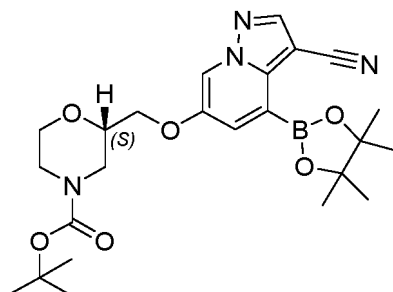
- 5 El compuesto del título (468 mg, rendimiento cuantitativo) se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P107**), reemplazando (2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de R)-*terc*-butilo con (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (s, 1H) 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

Intermedio P109

10

(R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 En un recipiente de presión, una mezcla de (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P107**; 468 mg, 0,749 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,49 mmol), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (61,0 mg, 0,0749 mmol) y KOAc (368 mg, 3,75 mmol) en dioxano (7,49 ml) se roció con Ar_(g) durante 10 min. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de un papel GF/F. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con pentano. La suspensión de pentano se filtró, y los sólidos se aislaron para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).
- 20

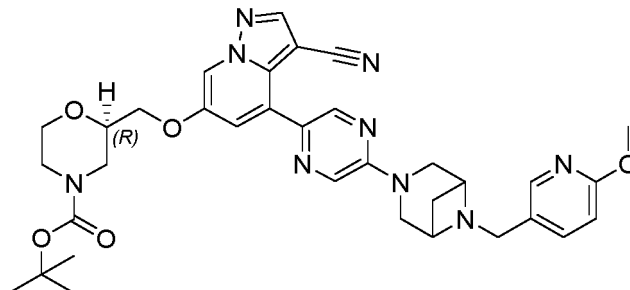
Intermedio P110

(S)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

- 25 El compuesto del título (191 mg, rendimiento del 40 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para la síntesis de (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P109**), reemplazando (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P107**) con (S)-2-(((4-bromo-

3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P108**). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

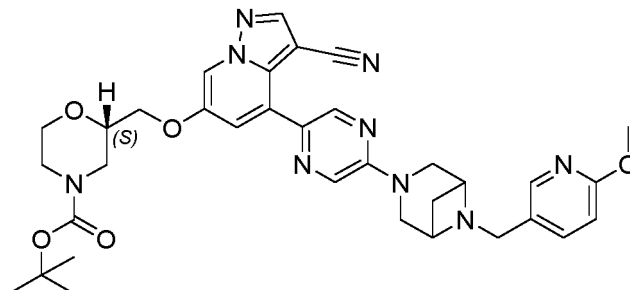
Intermedio P111



(2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P109**; 117 mg, 0,169 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R25**; 56 mg, 0,17 mmol) en dioxano (844 μl) se trató con $\text{K}_3\text{PO}_4(\text{ac.})$ 2 M (253 μl , 0,506 mmol), X-phos (16 mg, 0,34 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,084 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar(g) durante 10 min y después el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 $^\circ\text{C}$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando un disolvente mezcla al 0-100 % de 9:1 de DCM:MeOH enriquecido con NH_4OH al 1 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (59,8 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 654,3 (M+H)

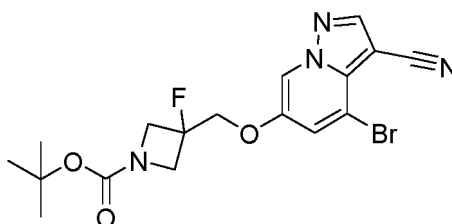
Intermedio P112



(2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

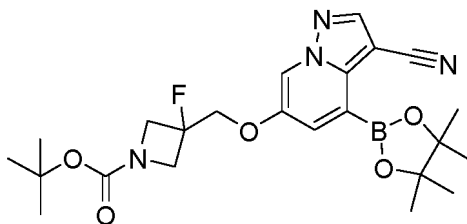
El compuesto del título (55,9 mg, rendimiento del 51 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para la síntesis de (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P111**), reemplazando (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P109**) con (S)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P110**). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

Intermedio P113

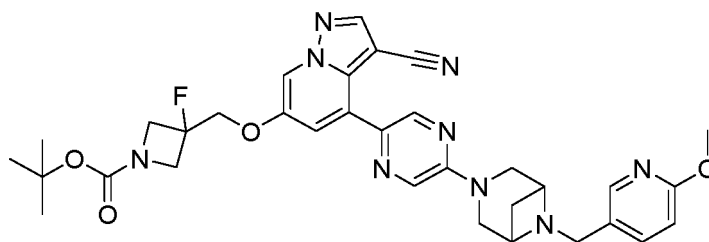


3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 591,9 mg, 2,486 mmol) en DMA (12,43 ml) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (1,031 g, 7,459 mmol) y 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,7 mmol), después se agitó durante 3 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos aislados se lavaron con agua (5x). El filtrado se dejó a un lado, y los sólidos aislados se disolvieron en DCM. La solución de DCM se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (553 mg). El filtrado se extrajo con 4:1 de DCM:iPrOH (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), después se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar compuesto del título adicional (500 mg). Los sólidos de la filtración y del tratamiento del filtrado se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,033 g, rendimiento del 98 %). EM (apci) $m/z = 423$ (M+H).

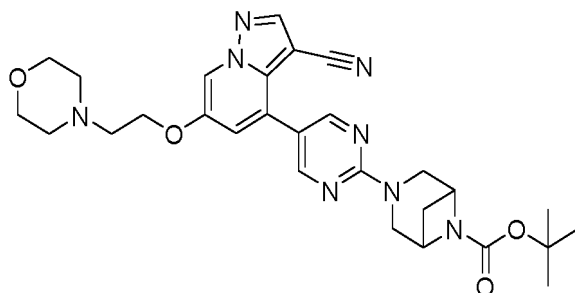
Intermedio P1143-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo de presión, una solución de 3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P113**; 200 mg, 0,470 mmol) en dioxano (3,14 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (239 mg, 0,941 mmol) y KOAc (138 mg, 1,41 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, durante 5 min, después se introdujo $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (38,3 mg, 0,0470 mmol). La mezcla resultante se roció durante un adicional de 5 min con $Ar_{(g)}$, después el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con pentano. La mezcla de pentano se filtró a través de un papel de GF/F, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en una proporción 1:1 con bis(pinacolato)diboro (400 mg, rendimiento aprox. del 90 % basado en una pureza del 50 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 4,15 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 12H).

Intermedio P1153-(((3-ciano-4-(5-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 3-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P114**; 75 mg, 0,16 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R25**; 70 mg, 0,11 mmol), X-phos (10 mg, 0,021 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4,8 mg, 0,0053 mmol) en dioxano (529 μ l) se trató con $K_3PO_{4(ac.)}$ 2 M (159 μ l, 0,320 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min y después el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % con NH_4OH al 0,1 % en EtOAc como los eluyentes de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (48 mg, rendimiento del 71 %). EM (apci) $m/z = 642,3$ (M+H).

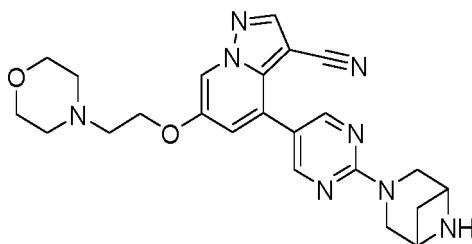
Intermedio P116



3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio R21**; 360 mg, 0,895 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (618 mg, 4,47 mmol) en dioxano (8,95 ml) y agua (895 μ l) se trató con 4-bromo-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P79, Etapa 1**; 314 mg, 0,895 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (103 mg, 0,0895 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ antes de cerrar herméticamente el recipiente de reacción. La mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y salmuera. Después de la separación de fase, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera adicional (2x) y después se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-20 % en EtOAc como los eluyentes de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (336 mg, rendimiento del 69 %). EM (apci) m/z = 491,2 (M-tBu).

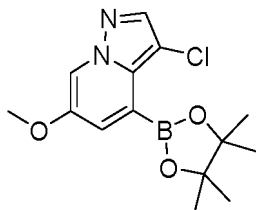
Intermedio P117



4-(2-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

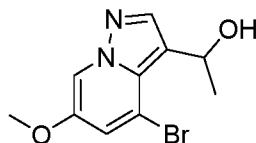
Una suspensión de 3-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P116**; 336 mg, 0,615 mmol) en DCM (2,05 ml) se trató con TFA (474 μ l, 6,15 mmol) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se introdujo TFA adicional (2 ml, 26,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con $NaHCO_{3(ac.)}$ saturado (30 ml) y la mezcla bifásica se extrajo con 4:1 de DCM: iPrOH. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (236 mg, rendimiento del 86 %). EM (apci) m/z = 447,3 (M+H).

Intermedio P118



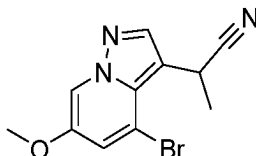
3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio P62, Etapa 1**; 152 mg, 0,581 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (23,7 mg, 0,029 mmol), KOAc (285 mg, 2,91 mmol) y bis(pinacolato)diboro (443 mg, 1,74 mmol) en dioxano (5,8 ml) se roció con $Ar_{(g)}$. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante 2 h 15 min a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 57 %). EM (apci) m/z = 309,1 (M+H).

Intermedio P119

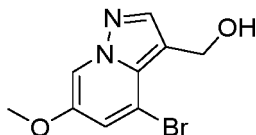
1-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)etan-1-ol

Una suspensión fría (0 °C) de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (**Intermedio P1, Parte B, Etapa 4**; 128 mg, 0,502 mmol) en THF (5,02 ml) se trató de manera gota a gota con una solución 3 M de CH₃MgBr en Et₂O (201 µl, 0,602 mmol). Después de la adición del CH₃MgBr, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con NH₄Cl(ac.) saturado. La mezcla bifásica se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos. La suspensión acuosa residual se filtró, aclarándose con agua. Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 96 %). EM (apci) m/z = 272,9 (M+H).

Intermedio P120

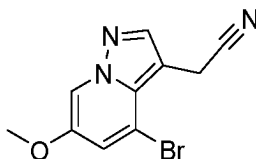
2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propanonitrilo

Una solución fría (0 °C) de TMSCN (243 µl, 1,81 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con BF₃•Et₂O (172 µl, 1,36 mmol) y 1-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)etan-1-ol (**Intermedio P119**; 123 mg, 0,454 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante un adicional de 2 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con NaHCO₃(ac.) saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-25 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 55 %). EM (apci) m/z = 282,0 (M+H).

Intermedio P121

(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol

Una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (**Intermedio P1, Parte B, Etapa 4**; 1,10 g, 4,31 mmol) en MeOH (21,6 ml) y THF (21,6 ml) se trató con NaBH₄ (163 mg, 4,31 mmol), después se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se introdujo NaBH₄ adicional (163 mg, 4,31 mmol) y la mezcla se agitó durante un adicional de 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (50 ml). La suspensión acuosa resultante se filtró, aclarándose con agua. Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, rendimiento del 95%). EM (apci) m/z = 259,1 (M+H).

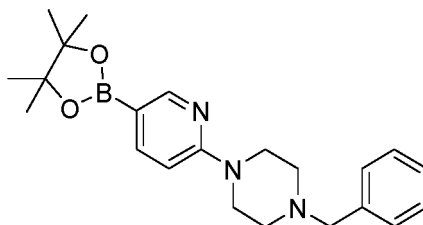
Intermedio P122

2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetonitrilo

Una solución fría (0 °C) de TMSCN (323 µl, 2,41 mmol) en DCM (3 ml) se trató secuencialmente con BF₃•Et₂O (229 µl, 1,81 mmol) y (4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol (**Intermedio P121**; 155 mg, 0,603 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante un adicional

de 2 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-30% en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 27%). EM (apci) $m/z = 268,0$ (M+H).

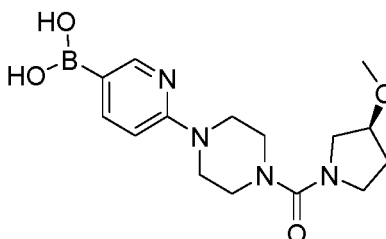
5 Intermedio R1



1-Bencil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

Una solución de clorhidrato de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (1,00 g, 3,07 mmol) en DMF (5 ml) se trató con (bromometil)benceno (0,438 ml, 3,69 mmol) y TEA (1,28 ml, 9,21 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua y se sonicó durante 10 min. La suspensión resultante de color blanco se filtró, y los sólidos se lavaron con agua y hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, rendimiento del 72 %). EM (apci) $m/z = 298,1$ ($\text{B}(\text{OH})_2\text{M}+\text{H}$).

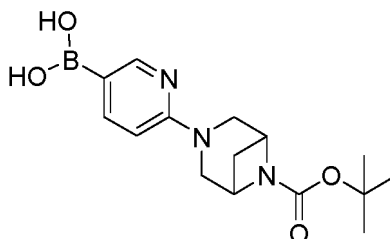
Intermedio R2



ácido (S)-6-(4-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico

Una solución de ácido (6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico (1,5 g, 7,25 mmol) en DMA (36,2 ml, 7,25 mmol) se trató con DIEA (5,05 ml, 29,0 mmol) y se dejó agitar durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (2,92 g, 14,5 mmol) y se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se trató con DIEA (5 ml, 29,0 mmol) y (S)-3-metoxipirrolidina (3,66 g, 36,2 mmol) y se dejó agitar durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 20 %/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 0-40 %/ H_2O). Después, el producto aislado se recogió MeOH y se cargó en una columna Isolute® SCX. La columna se lavó abundantemente con MeOH (2 volúmenes de columna) y después con NH_4OH 4 N en MeOH para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 41 %). EM (apci) $m/z = 335,1$ (M+H).

Intermedio R4



ácido (6-(6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico

Procedimiento 1:

Etapa 1: Preparación de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo. Una suspensión de éster *terc*-butilico del ácido 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (1,046 g, 5,27 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (919 mg, 5,22 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{s})}$ (3,61 g, 26,1 mmol) en DMSO (5,22 ml) se agitó durante 1 día a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua.

Los extractos orgánicos se lavaron con más agua, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre sílice (Hexanos al 0-50 %/ EtOAc como eluyente de gradiente) proporcionó el compuesto del título (1,80 g, rendimiento del 97 %). EM (apci) $m/z = 354,0$ (M+1), 356,1 (M+2).

Etapa 2: Preparación de ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico. Una mezcla de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 5,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,87 g, 15,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (414 mg, 0,508 mmol) y KOAc (1,50 g, 15,2 mmol) en dioxano (5,75 ml) se roció con $\text{N}_2(\text{g})$, después se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos acuosos se lavaron con DCM. Todos los extractos de DCM se combinaron y se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se soncó con hexanos (200 ml) y éter (50 ml) durante 5 min y se filtró la suspensión resultante de color gris. Los sólidos recogidos se trituraron con MeOH y la suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (840 mg, rendimiento del 52 %). EM (apci) $m/z = 320,2$ (M+H).

Procedimiento 2:

Preparación de ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)borónico. Una suspensión de éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diaza-bicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (182 mg, 0,918 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (819 mg, 3,67 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (634 mg, 4,59 mmol) en DMSO (918 μl) se calentó a 90 °C, después se trató con agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 41 %). EM (apci) $m/z = 320,1$ (M+H).

Intermedio R5

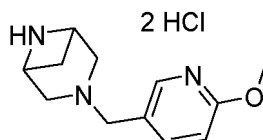


diclorhidrato de (1S,4S)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

Etapa 1: Preparación de (1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de (1S,4S)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,52 mmol) en DCE (12,6 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (691,7 mg, 5,044 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (1,60 g, 7,57 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (725,4 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) $m/z = 320,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de (1S,4S)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. Una solución de (1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (725,4 mg, 2,271 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, se sometió a azeotropía con tolueno (3 x 3 ml), para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (663,6 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) $m/z = 220,2$ (M+H).

Intermedio R6



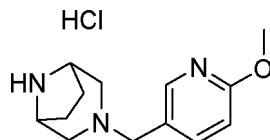
diclorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

Etapa 1: Preparación de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diaza-bicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en DCE (6,31 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (346 mg, 2,52 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (802 mg, 3,78 mmol). La mezcla se agitó 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-100 % [4:1 de DCM:MeOH con NH_4OH al 2 %] en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (420 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 320,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano. Una solución de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (etapa 1; 420 mg, 1,31 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (4 ml). La mezcla de reacción se agitó

durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal diclorhidrato (341 mg, rendimiento del 93 %). EM (apci) $m/z = 220,2$ (M+H).

Intermedio R7

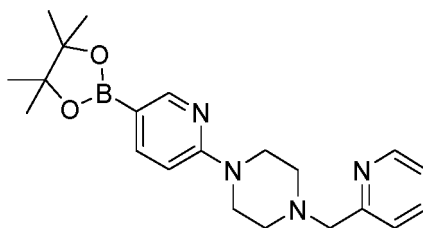


5 clorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano

Etapa 1: Preparación de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,71 mmol) en DCE (23,6 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (711 mg, 5,18 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (1,50 g, 7,07 mmol). La mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, después se añadieron 6-metoxinicotinaldehído (711 mg, 5,18 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (1,50 g, 7,07 mmol) adicionales. Después de agitar durante 1 día a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 %/ Hexanos como el eluyente de gradiente para proporcionar el compuesto del título con pureza suficiente para su uso posterior (1,50 g, rendimiento del 96 %). EM (apci) $m/z = 334,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano. Una solución de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 4,50 mmol) en HCl 6 N en iPrOH (15 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título la sal clorhidrato (1,15 g, rendimiento del 95 %). EM (apci) $m/z = 234,1$ (M+H).

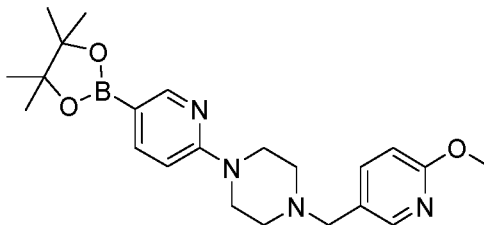
Intermedio R9



20 1-(piridin-2-ilmetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

Una suspensión de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (1,00 g, 3,46 mmol) en DMF (5 ml) se trató con picolinaldehído (0,556 g, 5,19 mmol), $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (1,82 g, 6,92 mmol) y TEA (1,45 ml, 10,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La suspensión inactivada se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con agua y hexanos para proporcionar el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) $m/z = 299,1$ ($\text{B}(\text{OH})_2\text{M}+\text{H}$).

Intermedio R10

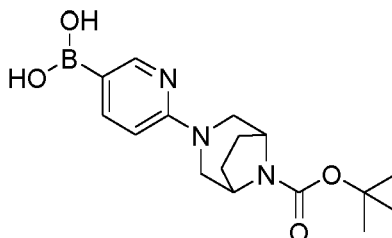


30 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina

Etapa 1: Purificación de 6-metoxinicotinaldehído comercial puro al 97 %. Una suspensión de 6-metoxinicotinaldehído al 97 % comercial (200 g, 1458,4 mmol) en hexanos (750 ml) se calentó con una pistola de calor para disolver la mayoría de los sólidos. La solución caliente resultante que contenía sólidos de color naranja se filtró a través de un embudo de filtro precalentado en un matraz precalentado. El filtrado caliente se agitó y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La solución a temperatura ambiente se dejó reposar durante 2 días a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con hexanos para proporcionar limpiamente el compuesto del título (163,93 g, 82 % de recuperación).

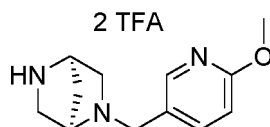
Etapa 2: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina. Una mezcla de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (5 g, 17,3 mmol)

y 6-metoxinicotinaldehído (2,85 g, 20,7 mmol) en DCE (85 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (7,3 g, 35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío hasta la mitad del volumen original (aproximadamente 40 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, después se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,86 mg, rendimiento del 69 %). EM (apci) $m/z = 411,2$ (M+H).

Intermedio R11

ácido (6-(8-(*tert*-butoxycarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)borónico

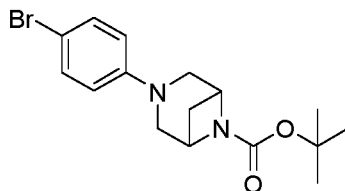
Una suspensión de clorhidrato de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (153 mg, 0,616 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (125 mg, 0,560 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (387 mg, 2,80 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó durante 1 día a 90 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se recogieron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (55 mg, rendimiento del 30 %). EM (apci) $m/z = 334,2$ (M+H).

Intermedio R12

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,4R)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

Etapla 1: Preparación de (1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1R,4R)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (250 mg, 1,26 mmol) en DCE (6,31 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (346 mg, 2,52 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (802 mg, 3,78 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 5 %). EM (apci) $m/z = 320,2$ (M+H).

Etapla 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,4R)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. Una solución de (1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,063 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal bis-trifluoroacetato (28 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 220,2$ (M+H).

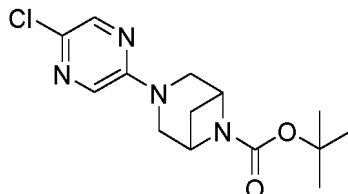
Intermedio R14

3-(4-bromofenil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (0,500 g, 1,77 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (0,491 g, 2,47 mmol), $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (1,15 g, 3,53 mmol), CuI (16,8 mg, 0,0884 mmol) y 2-isobutirilciclohexan-1-ona (59,5 mg, 0,353 mmol) en DMF (1,5 ml) se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ durante 5 min, después se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con CuI adicional (16,8 mg, 0,0884 mmol), después se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ durante 5 min y se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla se repartió entre salmuera y MTBE. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera adicional y $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac.})$ saturado. Los extractos acuosos se combinaron y se extrajeron de nuevo con MTBE. Los extractos de MTBE se combinaron, después se secaron sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$

anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (DCM como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 30 %). EM (apci) m/z = 353,0 (M+1); 355,1 (M+2) con patrón Br.

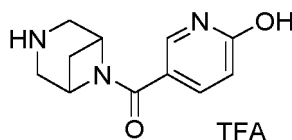
Intermedio R15



3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (266 mg, 1,34 mmol), 2,5-dicloropirazina (260 mg, 1,74 mmol) y $K_2CO_3(s)$ (927 mg, 6,71 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C, después durante una noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se agitó vigorosamente hasta que la exotermia resultante se disipó. La mezcla acuosa se extrajo con Et_2O y la mezcla bifásica se filtró y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos de Et_2O y DCM se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10 % en DCM con NH_4OH al 0,05 % como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (286 mg, rendimiento del 69 %). EM (apci) m/z = 311,0 (M+1); 313,2 (M+2) con patrón Cl.

Intermedio R16

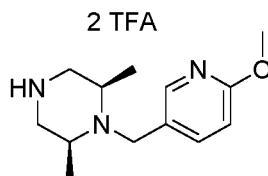


2,2,2-trifluoroacetato de (3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona

Etapla 1: Preparación de 6-(6-hidroxinicotinilo)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo. Una suspensión de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,363 g, 1,83 mmol), ácido 6-hidroxinicotínico (0,382 g, 2,75 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,59 ml, 9,15 mmol) y HATU (0,766 g, 2,01 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La suspensión resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido (250 mg, rendimiento del 43 %).

Etapla 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de (3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona. Una solución de 6-(6-hidroxinicotinilo)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (Etapla 1; 250 mg, 0,783 mmol) en DCM (7,83 ml) se trató con TFA (1,20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título asumiendo rendimiento cuantitativo.

Intermedio R17



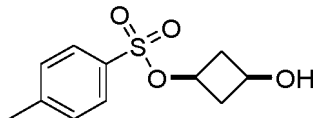
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (2R,6S)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazina

Etapla 1: Preparación de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,23 mmol) en DCE (1,17 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (64 mg, 0,47 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (148 mg, 0,70 mmol), después se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente de DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) m/z = 336,2 (M+H).

Etapla 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (2S,6R)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazina. Una solución de (3S,5R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26 mg,

0,078 mmol) se disolvió en 1 ml de DCM y se trató con TFA (1 ml), después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (36 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) m/z = 336,2 (M+H).

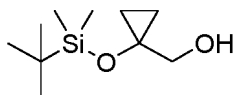
Intermedio R18



4-metilbencenosulfonato de (1s,3s)-3-hidroxiciclobutilo

Una solución de pivalato de (1s,3s)-3-(tosiloxi)ciclobutilo (3,5 g, 10,7 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a -78 °C, después se trató lentamente con DIBAL-H (25 % en peso en tolueno, 12,6 ml, 18,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla se inactivó lentamente añadiendo $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ a -78 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío y los sólidos se lavaron con MTBE mínimo. El filtrado resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,54 g, rendimiento del 59 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,37-4,44 (m, 1 H), 3,86-3,94 (m, 1 H), 2,66-2,73 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,08-2,15 (m, 2 H), 1,78 (d, 1 H).

Intermedio R19

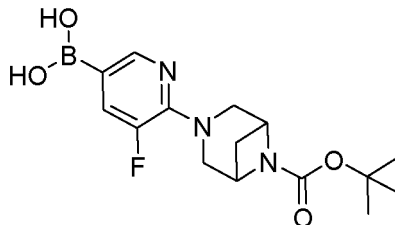


(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol

Etapla 1: Preparación de 1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo. Una solución de 1-hidroxí-1-ciclopropanocarboxilato de metilo (2,03 g, 17,5 mmol) en DMF (35 ml) se trató secuencialmente con imidazol (1,19 g, 17,5 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,77 g, 18,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3x) y salmuera (1x), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,45 g, rendimiento del 86 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,71 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Etapla 2: Preparación de ((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)metanol. Una solución de 1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (Etapla 1; 3,45 g, 15,0 mmol) en THF (150 ml) se enfrió a 0 °C, después se trató lentamente con DIBAL-H al 25 % en peso en tolueno (25,2 ml, 37,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó añadiendo lentamente tetrahidrato de L(+)-tartrato de sodio y potasio 0,5 M acuoso (Rochelle Salt; 50 ml). La mezcla inactiva se diluyó con Et_2O y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío y los sólidos se lavaron con Et_2O mínimo. El filtrado se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), después se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(s)$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,71 mg, rendimiento del 56 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,55-3,54 (d, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,12 (s, 6H).

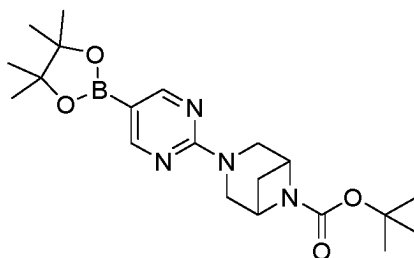
Intermedio R20



ácido (6-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)borónico

Una solución de ácido (5,6-difluoropiridin-3-il)borónico (20 mg, 0,13 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,25 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_3(s)$ (174 mg, 1,3 mmol) en dioxano (629 μl) se agitó durante 3 días a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, rendimiento cuantitativo) de pureza suficiente para su uso sin purificación adicional. EM (apci) m/z = 338,1 (M+H).

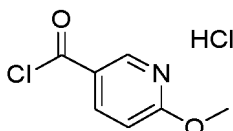
Intermedio R21



3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Una mezcla de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,311 g, 1,39 mmol), 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (0,303 g, 1,53 mmol) y DIEA (0,484 ml, 2,78 mmol) en DMF (9,25 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10-90 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (68 mg, rendimiento del 12 %).

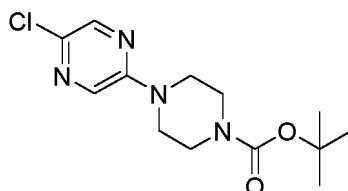
10 Intermedio R22



clorhidrato de cloruro de 6-metoxinicotinoilo

- 15 Una suspensión de ácido 6-metoxinicotínico (18 mg, 0,12 mmol) en SOCl₂ (1 ml, 0,12 mmol) se agitó durante 30 min a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

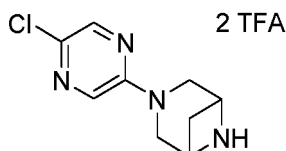
Intermedio R23



4-(5-cloropirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

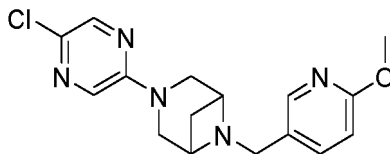
- 20 Una solución de 2,5-dicloropirazina (1,03 g, 6,91 mmol) en DMSO (10 ml) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (2,867 g, 20,74 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,288 g, 6,914 mmol), después se agitó durante una noche a 75 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (20 ml). Después de la separación de fase, los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,928 g, rendimiento del 93 %). EM (apci) m/z = 199,1 (M-Boc). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 3,56 (s, 8H), 1,48 (s, 9H).

25 Intermedio R24



bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

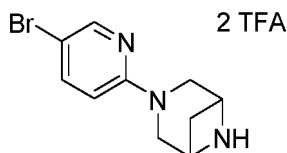
- 30 Una mezcla de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio R15**; 300 mg, 0,965 mmol) en DCM (3,0 ml) se trató con TFA (3,0 ml, 39 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O (20 ml). La suspensión resultante se filtró y los sólidos aislados se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (284 mg, rendimiento del 67 %). EM (apci) m/z = 211,1 (M+H).

Intermedio R25

3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

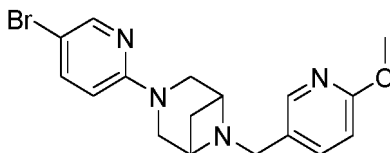
- 5 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-cloropirazin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R24**; 284 mg, 0,647 mmol) en DCM (6,47 ml) se trató con 6-metoxinicotinaldehído (266 mg, 1,94 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (686 mg, 3,24 mmol), después se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. Después de la separación de fase en una frita PS con DCM, los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales asumiendo rendimiento cuantitativo. EM (apci) $m/z = 298,1$ (M-Cl).

10 **Intermedio R26**



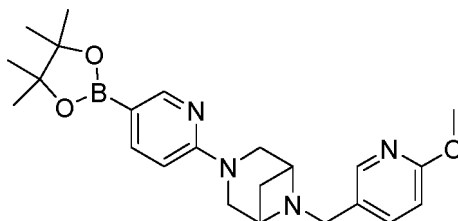
bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

- 15 Una mezcla de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio R4, Etapa 1, Procedimiento 1**; 470 mg, 1,3 mmol), en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (2,0 ml, 26,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (478 mg, rendimiento del 75%). EM (apci) $m/z = 256,0$ (M+H).

Intermedio R27

3-(5-bromopiridin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

- 20 Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(5-bromopiridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R26**; 478 mg, 1,3 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (267 mg, 1,95 mmol) en DCM (10 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (551 mg, 2,60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de introducir TEA (544 μl , 3,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con $\text{NaHCO}_3_{(\text{ac.})}$ saturado y después la mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (163 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) $m/z = 377,1$ (M+H).

Intermedio R28

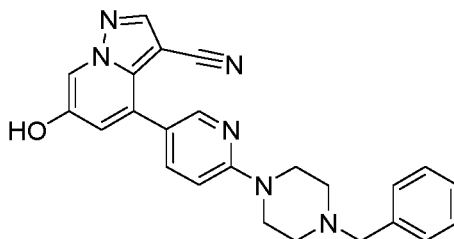
- 30 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

Una mezcla de 3-(5-bromopiridin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R27**; 150 mg, 0,400), bis(pinacolato)diboro (305 mg, 1,20 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32,6 mg, 0,0400 mmol) y KOAc (118 mg, 1,20 mmol) en dioxano (4,00 ml) se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$, después se agitó durante una noche a 80 °C. Después

de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando Hexanos al 50-100 %: EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (118 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 341,2 (ácido borónico correspondiente M+H).

5 Preparación de ejemplos sintéticos

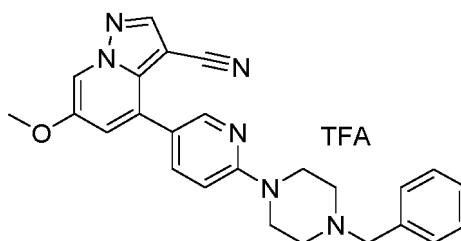
Ejemplo 1



4-(6-(bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un recipiente de presión, se suspendieron 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**; 0,25 g, 1,05 mmol), 1-bencil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (**Intermedio R1**; 0,478 g, 1,26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,121 g, 0,105 mmol) en Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (2,63 ml, 5,25 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla resultante se roció con N_{2(g)}. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante 5 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con agua (10 ml). La mezcla bifásica resultante se extrajo con varias porciones de DCM en una frita PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (262,5 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) m/z = 411,2 (M+H).

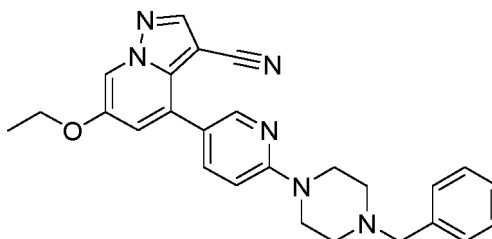
20 Ejemplo 2



2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P2**; 25 mg, 0,075 mmol) en DMA (750 µl) se trató con TEA (78 µl, 0,45 mmol) y (bromometil)benceno (18 µl, 0,15 mmol) y se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)}, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (11,9 mg, rendimiento del 37 %). EM (apci) m/z = 425,2 (M+H).

30 Ejemplo 3



4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**;

30 mg, 0,0731 mmol) en DMF (500 μ l) se trató secuencialmente con K_2CO_3 (20,2 mg, 0,146 mmol) y bromoetano (10,9 μ l, 0,146 mmol) y después se agitó 16 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 10-100 %/ H_2O como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (11,0 mg, rendimiento del 34 %). EM (apci) m/z = 439,2 (M+H).

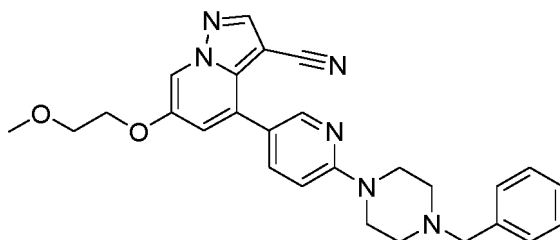
- 5 Los compuestos en la Tabla **A** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 3**, reemplazando bromoetano con el haluro de alquilo apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos del título se aisló limpiamente después de cromatografía de fase inversa C18 usando un gradiente apropiado. Cuando se indicó (*), las impurezas coloreadas persistentes se eliminaron mediante disolución secuencial en DCM, tratamiento con carbón activado, filtración a través de Celite® y concentración al vacío.

Tabla A

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
4		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-isopropoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	453,2 (M+H)
5		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	495,2 (M+H)
6		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-etoxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)
7		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-isopropoxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	497,2 (M+H)

(continuación)

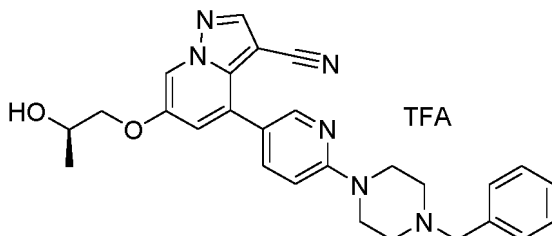
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
8		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	523,2 (M+H)
9		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-metoxipropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)
10		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	495,2 (M+H)
11		4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	509,2 (M+H)

Ejemplo 12**4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

- Una solución de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**; 32,3 mg, 0,0787 mmol) en DMF (800 µl) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (21,8 mg, 0,157 mmol) y 2-bromoetil metil éter (14,8 µl, 0,157 mmol) y después se agitó 16 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)}.

saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (19,3 mg, rendimiento del 52%). EM (apci) $m/z = 469,2$ (M+H).

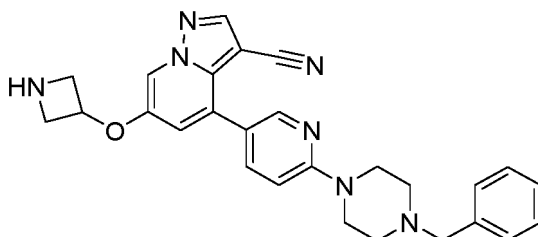
Ejemplo 13



5 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P28**; 6 mg, 0,0145 mmol) en DCE (145 μl)/MeOH (5 gotas) se trató secuencialmente con benzaldehído (3,07 mg, 0,0289 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (12,3 mg, 0,0578 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA (7,5 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) $m/z = 468,9$ (M+H).

Ejemplo 14

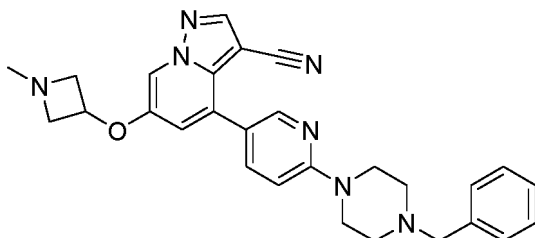


15 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-((4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**; 27,8 mg, 0,0678 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (468 mg, 0,339 mmol) y 1-Boc-3-yodoazetidina (38,3 mg, 0,135 mmol) y después se agitó durante 16 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-30 %-MeOH con NH_4OH al 2 % como el eluyente de gradiente) proporcionó el compuesto del título, el cual se llevó directamente en la etapa 2. EM (apci) $m/z = 566,2$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-((4-(6-(4-benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 1:1 de DCM:TFA (2 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (16,9 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) $m/z = 466,2$ (M+H).

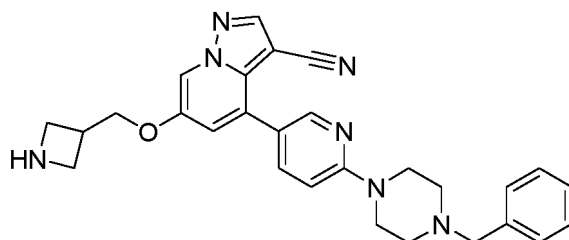
Ejemplo 15



4-(6-(4-Benzilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(azetidin-3-iloxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 14**; 12,4 mg, 0,0266 mmol) en ácido fórmico (401,9 μ l) se trató con formaldehído (200,1 μ l, 2,664 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C antes de introducir formaldehído (200,1 μ l, 2,664 mmol) y ácido fórmico (200 μ l) adicionales. La mezcla se agitó durante 60 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se separaron, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 480,2 (M+H).

Ejemplo 16

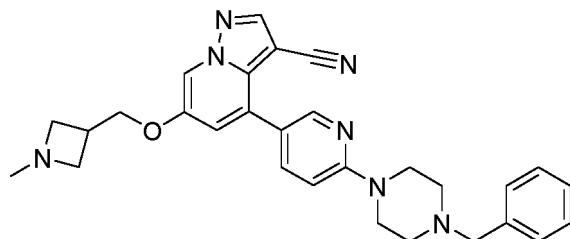


6-(Azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapas 1: Preparación de 3-(((4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución fría (0 °C) de PPh_3 (77 mg, 0,29 mmol) en 1:1 de DCM:THF (2,0 ml) se trató con DIAD (58 μ l, 0,29 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de (4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**; 60 mg, 0,15 mmol) y 1-Boc-azetidin-3-il metanol (55 mg, 0,29 mmol) en 1:1 de DCM:THF (4,0 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se separaron, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 33%). EM (apci) m/z = 580,2 (M+H).

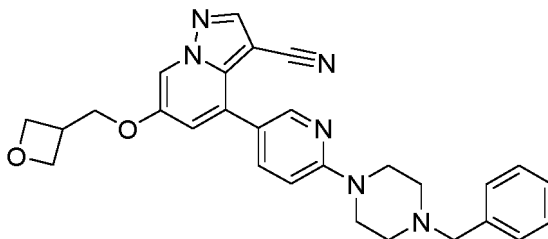
Etapas 2: Preparación de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(((4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en DCM (4 ml) se trató con TFA (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se separaron, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) m/z = 480,2 (M+H).

Ejemplo 17

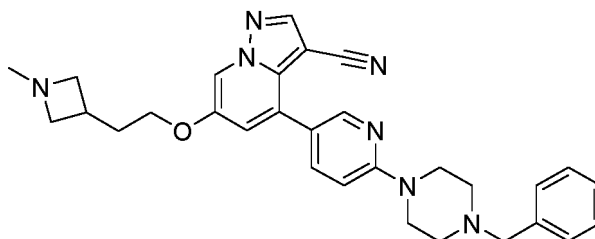


4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

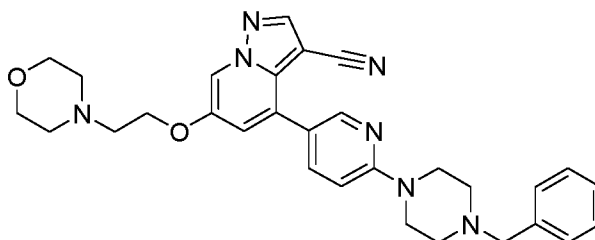
Una solución de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 16**; 22 mg, 0,046 mmol) en ácido fórmico (3,46 μ l) se trató con formaldehído (1,28 μ l, 45,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 días a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), seguido de cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 10-40 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 13 %). EM (apci) m/z = 494,2 (M+H).

Ejemplo 18**4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(oxetan-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

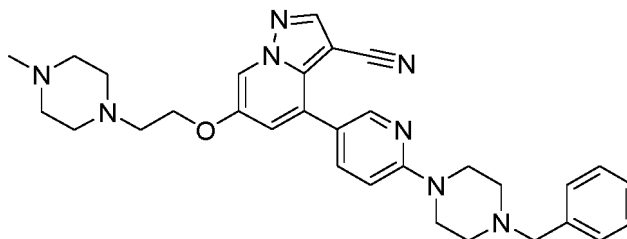
Una solución fría (0 °C) de PPh_3 (51 mg, 0,19 mmol) en 1:1 de DCM:THF (2,0 ml) se trató con DIAD (38 μ l, 0,19 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**; 40 mg, 0,097 mmol) y oxetan-3-ilmetanol (17 mg, 0,19 mmol) en 1:1 de DCM:THF (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, después, durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $NaHCO_3$ (ac.) saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 60 %). EM (apci) m/z = 481,2 (M+H).

Ejemplo 19**4-(6-(4-Bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilazetidín-3-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

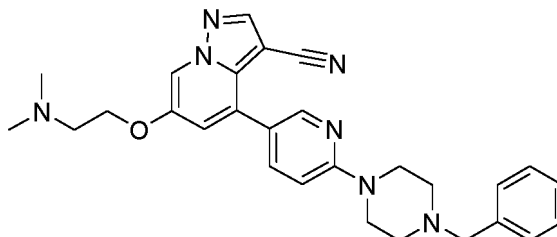
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 18**, reemplazando oxetan-3-ilmetanol con 2-(1-metilazetidín-3-il)etanol. Después de la purificación cromatográfica (MeOH al 10-30 % en DCM como el eluyente de gradiente), el compuesto del título se aisló limpiamente (16 mg, rendimiento del 32 %). EM (apci) m/z = 508,3 (M+H).

Ejemplo 20**4-(6-(4-Bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

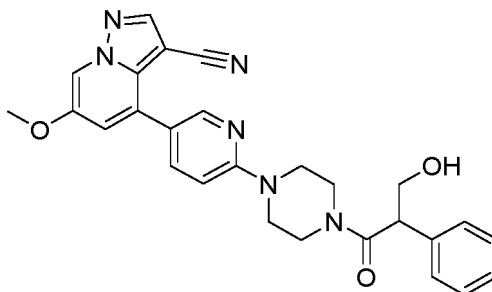
Una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**; 28,2 mg, 0,0687 mmol) en DMF (0,8 ml) se trató con clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (25,6 mg, 0,137 mmol) y K_2CO_3 (s) (47,5 mg, 0,344 mmol), después se agitó 16 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del producto en bruto resultante por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) proporcionó limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $NaHCO_3$ (ac.) saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (19,9 mg, rendimiento del 55%). EM (apci) m/z = 524,2 (M+H). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,23-4,20 (t, 2H), 3,60-3,56 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 2,74-2,71 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H).

Ejemplo 21**4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una solución fría (0 °C) de *PPh*₃ (32,6 mg, 0,124 mmol) en 1:1 de DCM:THF (1,0 ml) se trató con DIAD (24,5 µl, 0,124 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla resultante a 0 °C se trató con una solución de 4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 1**; 34,0 mg, 0,0828 mmol) y 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazina (14,3 mg, 0,0994 mmol) en 1:1 DCM:THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) proporcionó limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se convirtió en la base libre mediante el reparto entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,1 mg, rendimiento del 45%). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,21-4,18 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,18-3,13 (c, 2H), 2,73-2,70 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,32-1,28 (t, 2H).

Ejemplo 22**4-(6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

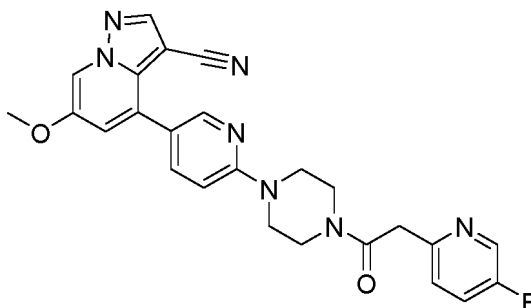
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 21**, reemplazando 1-(N-hidroxietil)-4-metilpiperazina con N,N-dimetiletanolamina. Después de que la sal se convirtiese en la base libre, se realizó una purificación adicional por cromatografía sobre sílice (DCM al 1-30 %-MeOH con NH₄OH al 2 % como el eluyente de gradiente) se realizó para aislar limpiamente el compuesto del título (12,2 mg, rendimiento del 37 %). EM (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Ejemplo 23**4-(6-(4-(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una solución de clorhidrato de 6-metoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P2**; 25 mg, 0,0748 mmol) en DCM (1 ml) se trató con DIEA (78,1 µl, 0,449 mmol), ácido 3-hidroxi-2-fenilpropanoico (24,8 mg, 0,150 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía de fase inversa

C18 (ACN al 0-75 %/agua como el eluyente de gradiente) proporcionó limpiamente el compuesto del título (15,7 mg, rendimiento del 41 %). EM (apci) $m/z = 483,2$ (M+H).

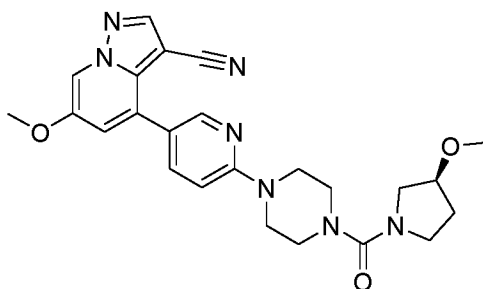
Ejemplo 24



5 4-(6-(4-(2-(5-Fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (17 mg, rendimiento del 45 %) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 23**, reemplazando ácido 3-hidroxi-2-fenilpropanoico con ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético y usando 6 equivalentes de DIEA en lugar de 5 equivalentes. EM (apci) $m/z = 472,2$ (M+H).

Ejemplo 25



10

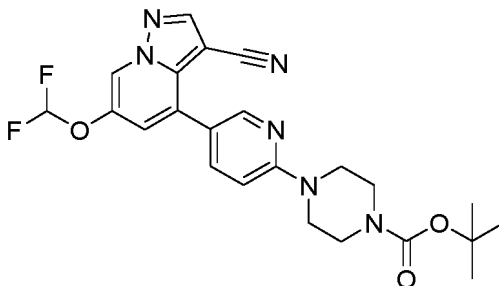
(S)-6-metoxi-4-(6-(4-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución agitada de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P1**, etapa 6 de la Parte B; 20 mg, 0,079 mmol) en dioxano (2,0 ml) se trató con ácido (S)-(6-(4-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico (**Intermedio R2**; 40 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (ac.) 2 M (79 μ l, 0,16 mmol) y después, se purgó con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla se trató con X-Phos (7,6 mg, 0,016 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (3,6 mg, 0,0040 mmol), después se purgó de nuevo con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla desgasificada resultante se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre sílice (0-50 %, MeOH al 20 %/DCM en EtOAc como el eluyente de gradiente) proporcionó limpiamente el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 58 %). EM (apci) $m/z = 462,2$ (M+H).

15

20

Ejemplo 26



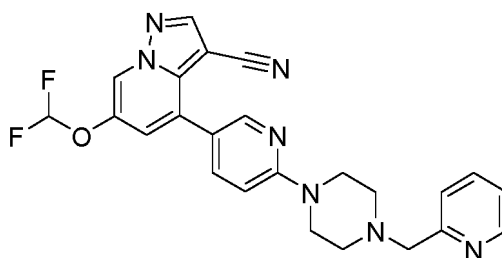
4-(5-(3-ciano-6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un recipiente de presión, se enfrió una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 150 mg, 0,357 mmol) en ACN (2 ml) y KOH (ac.) al 30 % en peso (1,78 ml, 0,357 mmol) a -78 °C, después se trató con 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (262,9 μ l, 1,784 mmol)

25

antes de cerrar herméticamente el recipiente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora y posteriormente se agitó durante 4 h a 80 °C. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y la emulsión resultante se filtró a través de una frita de vidrio. Después de la separación de la emulsión, los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-75 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (58 mg, rendimiento del 35 %). EM (apci) m/z = 471,1 (M+H).

Ejemplo 27

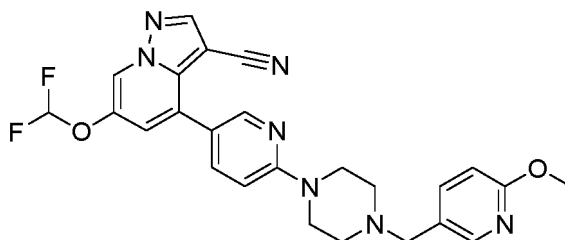


6-(Difluorometoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de diclorhidrato de 6-(difluorometoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(difluorometoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 27**, 57 mg, 0,121 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en *i*PrOH (4 ml, 20,0 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (51,2 mg, rendimiento del 95 %). EM (apci) m/z = 371,1 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(Difluorometoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de diclorhidrato de 6-(difluorometoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo de la etapa previa (15 mg, 0,034 mmol) en DCE (1,3 ml) se trató secuencialmente con picolinaldehído (6,5 μl , 0,068 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y después se inactivó con MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando acetona al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14,0 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 462,1 (M+H). RMN ^{19}F (CDCl_3) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

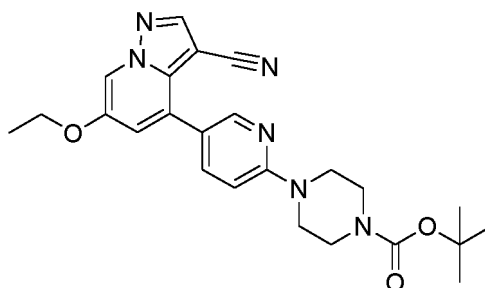
Ejemplo 28



6-(difluorometoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

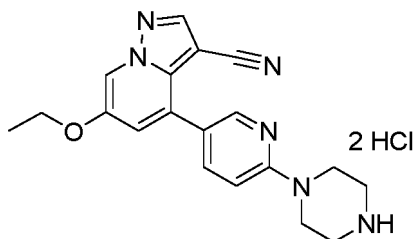
El compuesto del título (12,5 mg, rendimiento del 75%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 27**, reemplazando picolinaldehído con 6-metoxinicotinaldehído. EM (apci) m/z = 492,2 (M+H). RMN ^{19}F (CDCl_3) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

Ejemplo 29

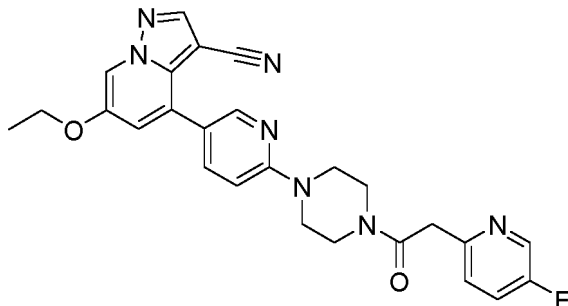


4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

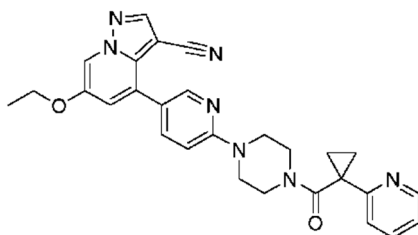
Una mezcla de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 400 mg, 0,951 mmol) en DMF (10 ml) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (263 mg, 1,90 mmol) y bromoetano (142 µl, 1,90 mmol), después se agitó durante 19 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (289 mg, rendimiento del 68 %). EM (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Ejemplo 30Diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 29**; 148 mg, 0,330 mmol) en DCM (2 ml) se trató gota a gota con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se sometió a azeotropía con Et₂O (3 x 10 ml), para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal diclorhidrato (116 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 349,1 (M+H).

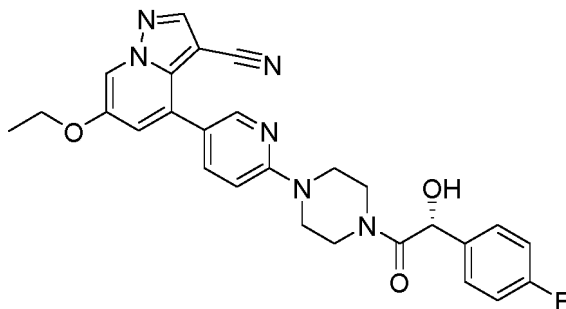
Ejemplo 316-Etoxi-4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 30 mg, 0,086 mmol) en DCM (1 ml) se trató con DIEA (0,030 ml, 0,17 mmol), ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (16 mg, 0,10 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-100 % de MeOH al 20 %/DCM con NH₄OH al 2 % en DCM como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron, se concentraron al vacío, y después se trituraron con EtOH (1,5 ml) y agua (1,5 ml). El precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3,2 mg, rendimiento del 8 %). EM (apci) m/z = 486,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,38 (t, 1H, J=1,6 Hz), 8,31 (d, 1H, J=2,0), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=6,3, 2,7 Hz), 7,37 (dd, 2H, J= 4,3, 1,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 2,0), 6,73 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 4,07 (c, 2H, J=7,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 4H), 1,48 (t, 3H, J=6,7 Hz).

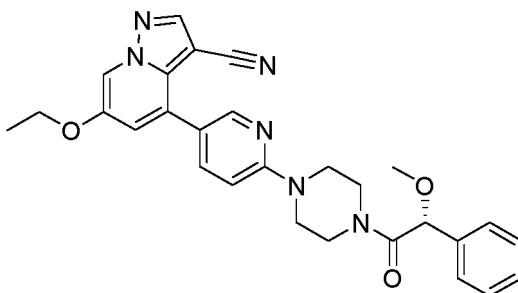
Ejemplo 32

6-etoxi-4-(6-(4-(1-(piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

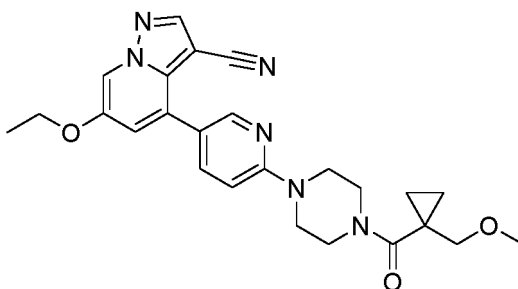
El compuesto del título (14,9 mg, rendimiento del 35%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 31**, reemplazando ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético con ácido 1-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxílico. EM (apci) m/z = 494,2 (M+H).

5 Ejemplo 33(R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 31**, reemplazando ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético con ácido (R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético. Los cambios adicionales al procedimiento incluyeron aumentar la cantidad de DIEA usada (5 equivalentes) y reducir la duración de la reacción a 1 hora. Después de la cromatografía sobre sílice (usando gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en hexanos, después EtOAc con MeOH al 10 % como eluyentes), el compuesto del título se aisló limpiamente (17 mg, rendimiento del 62%). EM (apci) m/z = 501,2 (M+H).

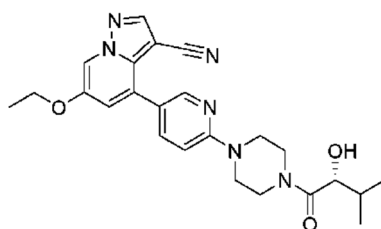
Ejemplo 34(R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 30 mg, 0,086 mmol) en DCM (1,72 ml) se trató con DIEA (60 µl, 0,344 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (17,2 mg, 0,103 mmol) y HATU (39,3 mg, 0,103 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19,9 mg, rendimiento del 47%). EM (apci) m/z = 497,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,46-7,34 (m, 5H), 7,14 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J=9,0), 5,12 (s, 1H), 4,10 (c, 2H, J=7,0 Hz), 3,88-3,52 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 1,50 (t, 3H, J=6,65 Hz).

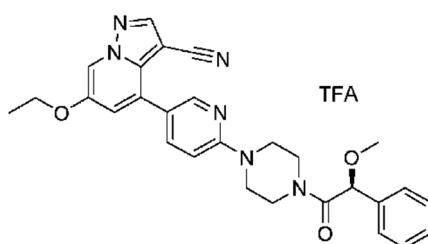
Ejemplo 35

6-etoxi-4-(6-(4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

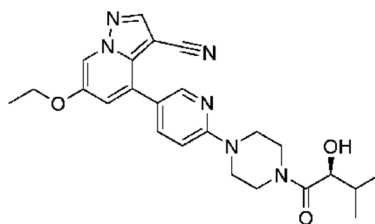
Una mezcla de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 10,8 mg, 0,0827 mmol), ácido 1-(metoximetil)ciclopropanocarboxílico (10,8 mg, 0,0827 mmol), DIEA (24,0 µl, 0,138 mmol) y HATU (26,2 mg, 0,0689 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre NaHCO_{3(ac.)} saturado (2 ml) y EtOAc (3 ml). Los extractos acuosos se lavaron con EtOAc adicional. Los extractos de EtOAc se combinaron y se concentraron al vacío. La purificación del producto en bruto resultante por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-100 % en DCM como el eluyente de gradiente) proporcionó el compuesto del título (6,1 mg, rendimiento del 19 %). EM (apci) m/z = 461,2 (M+H).

Ejemplo 36(R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 35**, reemplazando ácido 1-(metoximetil)ciclopropanocarboxílico con ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico y usando 4 equivalentes de DIEA, el compuesto del título se aisló (10,8 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 448,9 (M+H).

Ejemplo 372,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 30 mg, 0,0861 mmol) en DCM (1,72 ml) se trató con ácido (S)-2-metoxi-2-fenilacético (17,2 mg, 0,103 mmol), HATU (39,3 mg, 0,103 mmol) y DIEA (60,0 µl, 0,344 mmol). La mezcla resultante se agitó 16 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13,9 mg, rendimiento del 32,5 %). EM (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Ejemplo 38(S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 10,8 mg, 0,0827 mmol) en DCM (1,72 ml) se trató con ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (12,2 mg, 0,103 mmol), HATU (39,3 mg, 0,103 mmol) y DIEA (60,0 µl, 0,344 mmol) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del

título en forma de la sal TFA. La sal se neutralizó con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado y se extrajo con EtOAc (3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (13,6 mg, rendimiento del 35%). EM (apci) $m/z = 448,9$ (M+H).

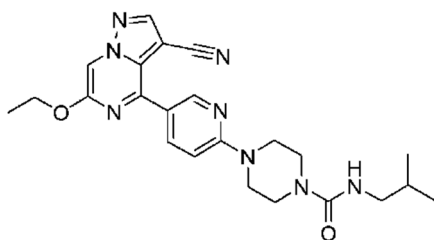
- 5 Los compuestos en la Tabla B se prepararon y se purificaron y las sales se convirtieron a la base libre (excepto cuando se indicó *) usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 38**, reemplazando ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoico con el ácido carboxílico apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia.

Tabla B

Ej. N.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
39		(R)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,8 (M+H)
40		(S)-6-etoxi-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,8 (M+H)

*la base libre se obtuvo disolviendo la sal TFA en MeOH y filtrando a través de un filtro de Agilent PL- HCO_3 PM SPE

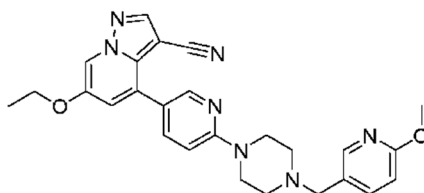
Ejemplo 41



4-(5-(3-Ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamida

Una solución de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 10,8 mg, 0,0827 mmol) en DMA anhidra (1 ml) se trató con DIEA (45,1 μl , 0,258 mmol) y se dejó agitar durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se trató gota a gota con 1-isocianato-2-metilpropano (8,54 mg, 0,0861 mmol) y se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. El precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, después se purificó por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-100 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14,8 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) $m/z = 447,9$ (M+H).

Ejemplo 42



6-etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

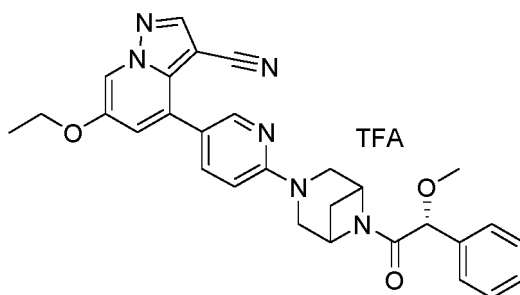
Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 30**; 30 mg, 0,086 mmol) en DCE (861 μ l) se trató secuencialmente 6-metoxinicotinaldehído (24 mg, 0,17 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (55 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-100 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el título (23 mg, rendimiento del 57 %). EM (apci) m/z = 469,8 (M+H).

Los compuestos en la Tabla C se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 42**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. Algunas las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título. Cuando se indicó (*), fue necesaria una neutralización adicional usando un filtro de Agilent PL- HCO_3 MP SPE para aislar el compuesto del título sin sal.

Tabla C

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
43		2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	447,2 (M+H)
44		6-etoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	440,2 (M+H)
45		6-etoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	441,2 (M+H)

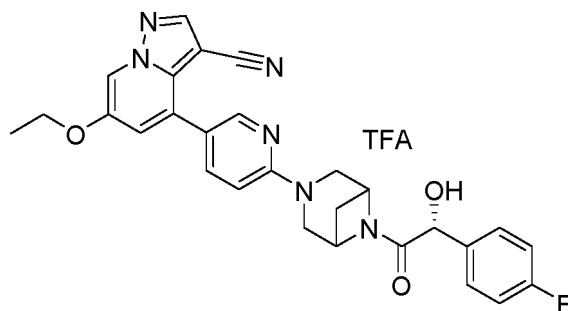
Ejemplo 46



2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 17,2 mg, 0,0477 mmol) en DCM (954 μ l) se trató con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (9,52 mg, 0,0573 mmol), HATU (21,8 mg, 0,0573 mmol) y DIEA (33,3 μ l, 0,191 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) y después, por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se liofilizó durante una noche para proporcionar el compuesto del título (16,1 mg, rendimiento del 66 %). EM (apci) m/z = 509,2 (M+H).

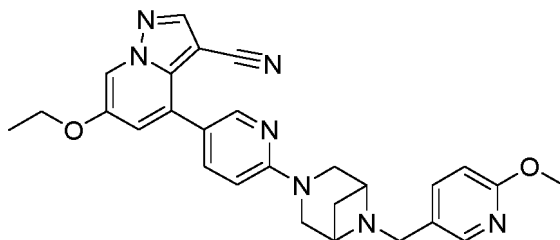
Ejemplo 47



2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-((R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 17,2 mg, 0,0477 mmol) en DCM (954 μ l) se trató con ácido (R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (9,74 mg, 0,0573 mmol), HATU (21,8 mg, 0,0573 mmol) y DIEA (33,3 μ l, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) y después, por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se liofilizó durante una noche para proporcionar el compuesto del título (8,8 mg, rendimiento del 36%). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Ejemplo 48



6-etoxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 34 mg, 0,094 mmol) en DCE (472 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (26 mg, 0,19 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (60 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante una noche

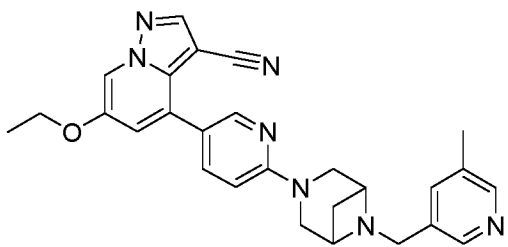
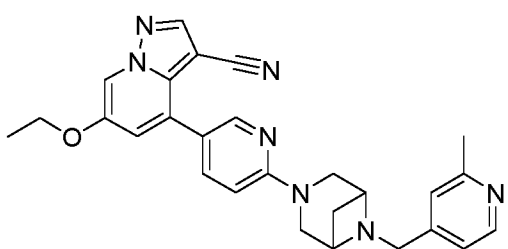
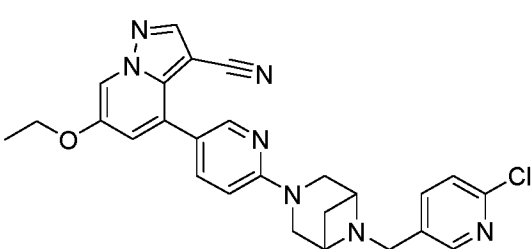
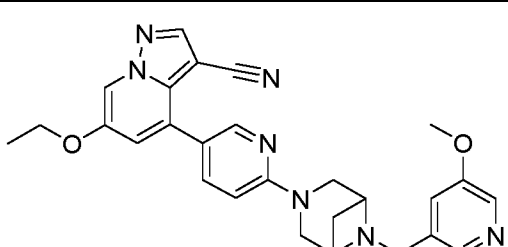
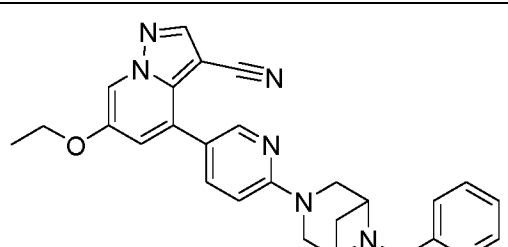
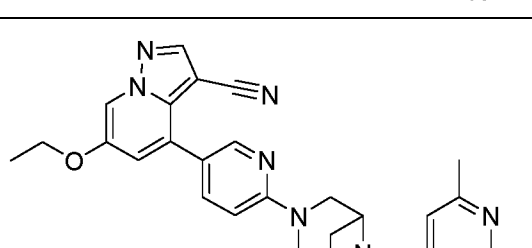
a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-10 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 22 %). EM (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Los compuestos en la Tabla D se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 48**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. Algunas las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título. Cuando se indicó (*), fue necesaria una neutralización adicional usando un filtro de Agilent PL-HCO₃ MP SPE para aislar el compuesto del título sin sal.

Tabla D

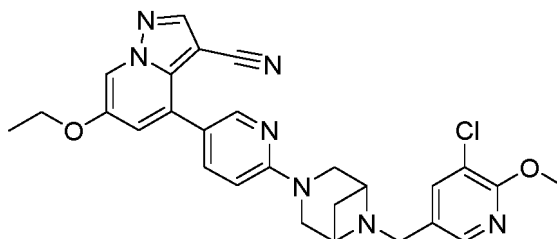
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
49		4-(6-((5-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	486,2 (M+H)
50		6-etoxi-4-(6-((5-fluoropiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
51		6-etoxi-4-(6-(piridin-3-ilmetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	452,2 (M+H)
52		6-etoxi-4-(6-((6-metilpiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
53		6-etoxi-4-(6-6-((5-metilpiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)
54		6-etoxi-4-(6-6-((2-metilpiridin-4-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)
55		4-(6-6-((6-cloropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	486,2 (M+H)
56		6-etoxi-4-(6-6-((5-metoxipiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)
57		6-etoxi-4-(6-6-(piridin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	452,2 (M+H)
58		4-(6-6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	480,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
59		6-etoxi-4-(6-((5-fluoropiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
60		6-etoxi-4-(6-((4-metoxipiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)
61		6-etoxi-4-(6-((6-metilpiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	466,2 (M+H)
62		6-etoxi-4-(6-((6-metoxipiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)

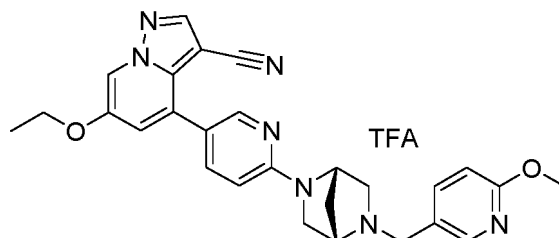
Ejemplo 63

4-(6-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P7**; 30 mg, 0,0692 mmol) en DCM (692 µl) se trató con DIEA (30,1 µl, 0,173 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (13,1 mg, 0,0762 mmol) y NaBH(AcO)₃ (29,3 mg, 0,138 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con DCM y después se trató gota a

gota con MeOH hasta que se hubo formado una solución homogénea. Después de la concentración, la mezcla se inactivó al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (hexanos primero, seguido de MeOH al 0-10 % en DCM con NH_4OH al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19,8 mg, rendimiento del 55 %). EM (apci) m/z = 516,2 (M+H).

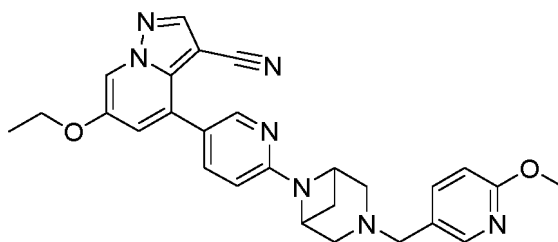
5 Ejemplo 64



2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 10 Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 20 mg, 0,071 mmol), diclorhidrato de (1S,4S)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**Intermedio R5**; 62 mg, 0,21 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (49 mg, 0,35 mmol) en DMSO (709 μl) se agitó 3 días a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA (32 mg, rendimiento del 76 %). EM (apci) m/z = 482,2 (M+H).

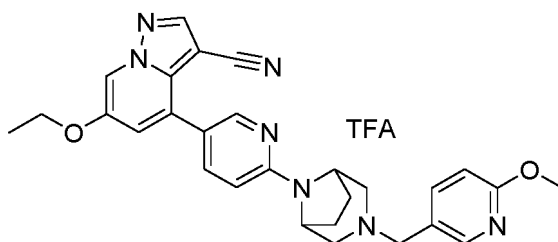
15 Ejemplo 65



6-etoxi-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 20 mg, 0,071 mmol), diclorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R6**; 23 mg, 0,078 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (49 mg, 0,35 mmol) en DMSO (709 μl) se agitó 3 h a 110 °C. Se introdujo diclorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano adicional (37 mg, 0,127 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH y se filtró a través de un tubo de Agilent PL-HC03 MP SPE para neutralizar y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 29 %). EM (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Ejemplo 66

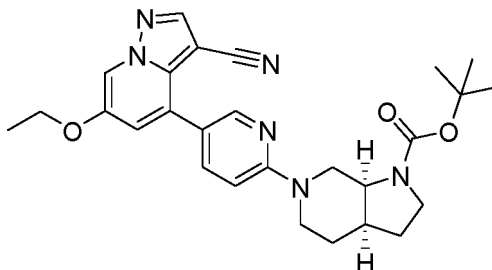


- 30 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 20 mg, 0,071 mmol), clorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (**Intermedio R7**; 57 mg, 0,21 mmol) y

$K_2CO_{3(s)}$ (49 mg, 0,35 mmol) en DMSO (709 μ l) se agitó a 80 °C y se monitorizó para la finalización por CLEM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,0 mg, rendimiento del 3 %). EM (apci) m/z = 496,3 (M+H).

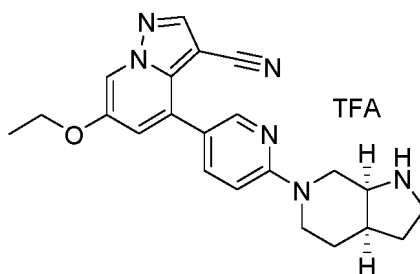
5 Ejemplo 67



(3aR,7aS)-6-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 60 mg, 0,213 mmol) en DMSO (500 μ l) se trató con (3aR,7aS)-octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (96,2 mg, 0,425 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (120 mg, 0,85 mmol) y se agitó durante 10 h a 90 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 1:1 de NH_4OH /Agua. La mezcla inactivada se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 20-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (77,1 mg, rendimiento del 74 %). EM (apci) m/z = 489,2 (M+H).

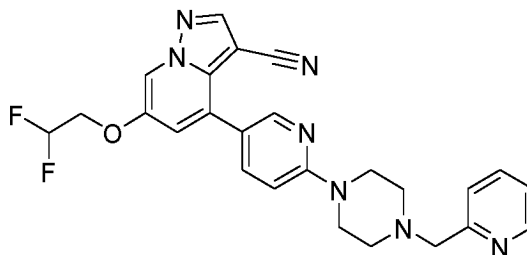
Ejemplo 68



6-etoxi-4-((3aR,7aS)-octahidro-6H-pirrol[2,3-c]piridin-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (sal TFA)

Una solución de (3aR,7aS)-6-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 67**; 77,1 mg, 0,158 mmol) en DCM (500 μ l) se trató con TFA (120,8 μ l, 1,58 mmol) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,01 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (51,4 mg, rendimiento del 84 %). EM (apci) m/z = 389,2 (M+H).

Ejemplo 69

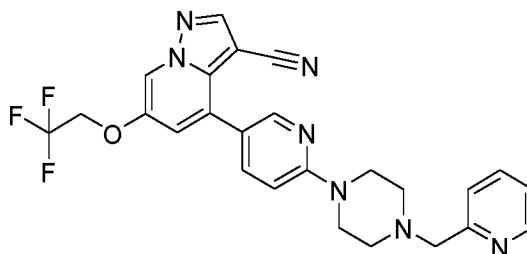


6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)pi perazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P8**; 23,8 mg, 0,0619 mmol) en DCE (619 μ l) se trató secuencialmente con picolinaldehído (11,7 μ l, 0,124 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (39,4 mg, 0,186 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (acetona la

0-100 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento del 51 %). EM (apci) $m/z = 476,2$ (M+H).

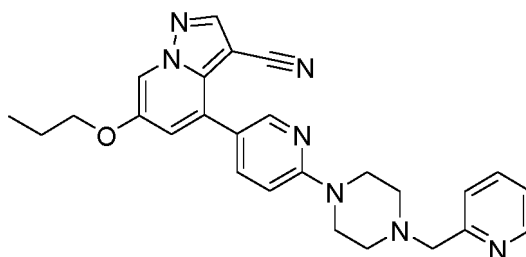
Ejemplo 70



5 4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P9**; 24 mg, 0,060 mmol) en DCE (619 μ l) se trató secuencialmente con picolinaldehído (11,4 μ l, 0,119 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (37,494 mg, 0,1789 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (acetona la 0-100 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14,6 mg, rendimiento del 50%). EM (apci) $m/z = 494,2$ (M+H).

Ejemplo 71



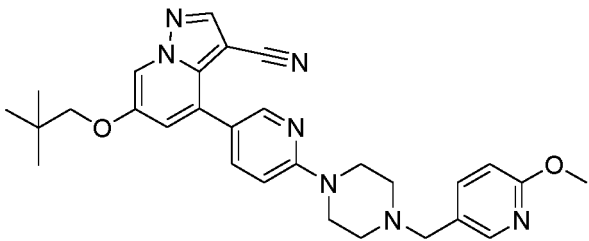
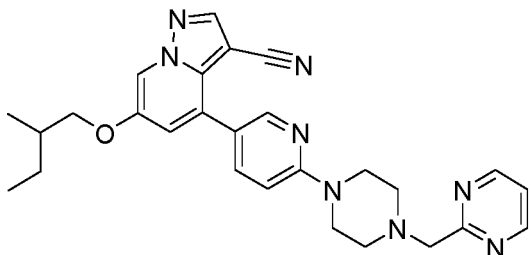
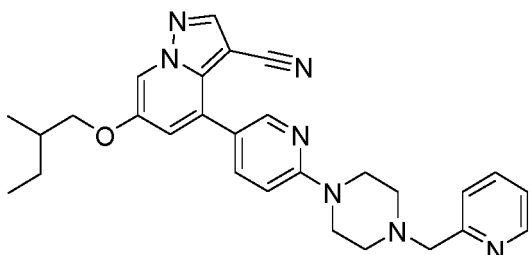
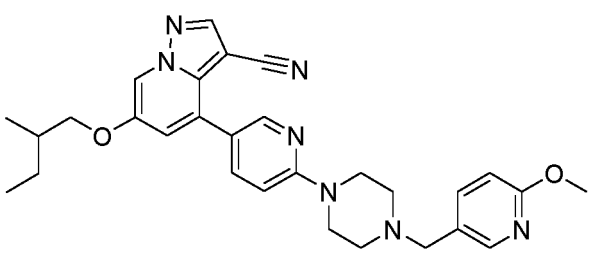
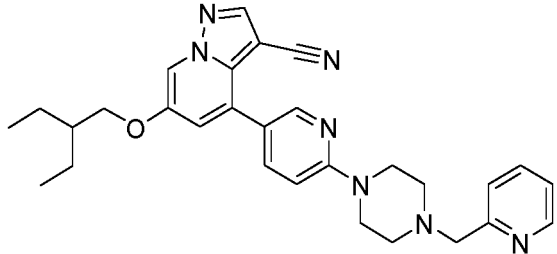
6-propoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 15 Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P10**; 26 mg, 0,072 mmol) en DCE (717 μ l) se trató secuencialmente con picolinaldehído (6,9 μ l, 0,072 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (45,6 mg, 0,215 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (23,5 mg, rendimiento del 72 %). EM (apci) $m/z = 454,2$ (M+H).
- 20 Los compuestos en la Tabla E se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 71**, reemplazando picolinaldehído con el aldehído apropiado y/o tratando el **Intermedio P10** con el intermedio apropiado de la Tabla AA. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. Algunas las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título. Cuando se indica (*), se logró una neutralización adicional de la sal TFA disolviendo la sal en DCM seguido de extracción secuencial de la solución con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado y salmuera, secando los extractos orgánicos combinados sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, filtrando y concentrando al vacío para aislar la base libre del compuesto del título.
- 25

Tabla E

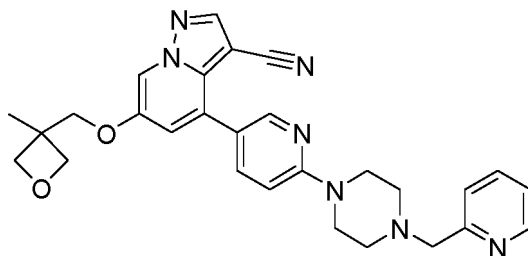
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
72		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-propoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)
73		6-propoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	455,2 (M+H)
74		6-isobutoxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	468,2 (M+H)
75		6-isobutoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	469,2 (M+H)
76		6-isobutoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
77		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(neopentiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)
78		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,3 (M+H)
79		6-(2-metilbutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,3 (M+H)
80		4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)
81		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	496,3 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
82		6-(2-etilbutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,3 (M+H)
83		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	480,2 (M+H)
84		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
85		6-(ciclobutilmetoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	481,2 (M+H)

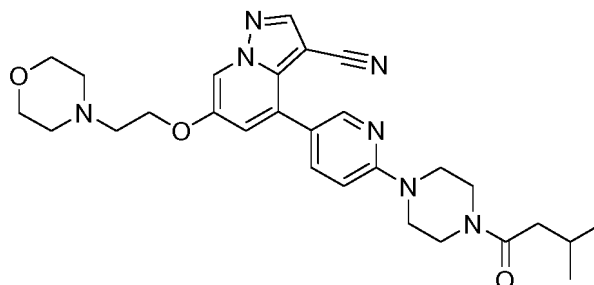
Ejemplo 86

6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

5 Una suspensión de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P16**; 17,3 mg, 0,0420 mmol) en DMF (500 µl) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (11,6 mg, 0,0841 mmol) y 3-(bromometil)-3-metiloxetano (12 µl, 0,0841 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con ACN (0,3 ml), se filtró y se aclaró con ACN. El filtrado se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua como el

eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,1 mg, rendimiento del 10 %). EM (apci) m/z = 496,2 (M+H).

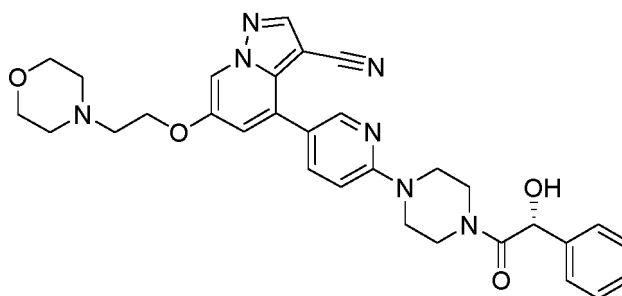
Ejemplo 87



5 4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-morfolinetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P17**; 21,7 mg, 0,0501 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató secuencialmente con DIEA (34,9 µl, 0,200 mmol) y cloruro de isovalerilo (7,32 µl, 0,0601 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (20:1 de DCM/MeOH como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 518,2 (M+H).

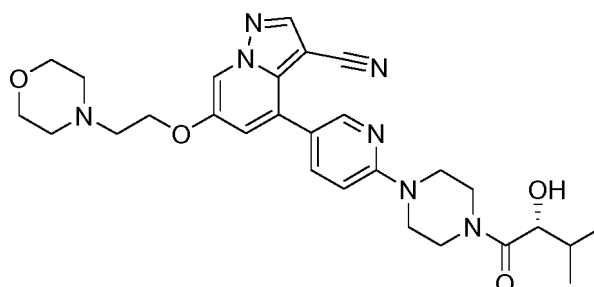
Ejemplo 88



(R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-morfolinetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P17**; 22 mg, 0,051 mmol) en DMF (4 ml) se trató con ácido D-(-)-mandélico (11,6 mg, 0,0761 mmol), HATU (33 mg, 0,086 mmol) y DIEA (88,4 µl, 0,507 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos resultantes se combinaron, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 87 %). EM (apci) m/z = 568,2 (M+H).

Ejemplo 89

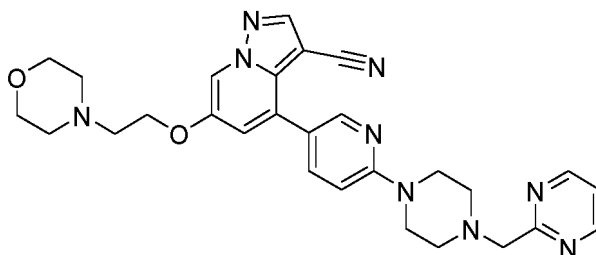


25 (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (21 mg, rendimiento del 83 %) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 88**, reemplazando ácido D-(-)-mandélico con ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (1,2 equivalentes), e incrementando las cantidades de HATU (1,2 equivalentes) y DIEA (10 equivalentes).

EM (apci) $m/z = 534,2$ (M+H).

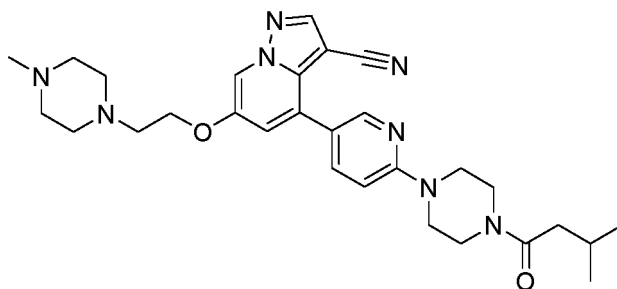
Ejemplo 90



6-(2-morfolinetoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de 6-(2-morfolinetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P17**; 16 mg, 0,037 mmol) en DMF (2 ml) se trató secuencialmente con pirimidin-2-carbaldehído (14,0 mg, 0,129 mmol), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (15,6 mg, 0,0738 mmol) y ácido acético (22,2 mg, 0,369 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua. Después, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El
- 10 residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) y después por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de 20:1 de DCM/MeOH seguido de 10:1 de DCM/MeOH como eluyentes) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci) $m/z = 526,2$ (M+H).

Ejemplo 91

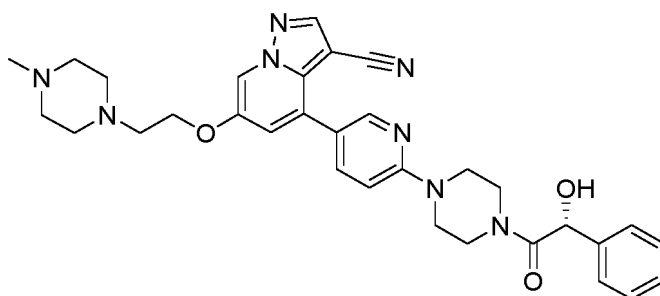


15

4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P18**; 24,5 mg, 0,0549 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató secuencialmente con DIEA (38,2 μl , 0,219 mmol) y cloruro de isovalerilo (8,03 μl , 0,0658 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente.
- 20 El residuo se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, rendimiento del 65%). EM (apci) $m/z = 531,2$ (M+H).

25 Ejemplo 92

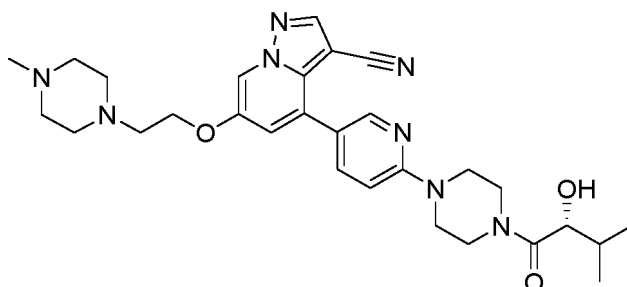


(R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

(Intermedio P18; 20,2 mg, 0,0452 mmol) en DCM (1 ml) se trató con ácido D-(-)-mandélico (8,26 mg, 0,0543 mmol), HATU (20,6 mg, 0,0543 mmol) y DIEA (23,6 µl, 0,136 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y después se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (19,1 mg, rendimiento del 73%). EM (apci) m/z = 581,2 (M+H).

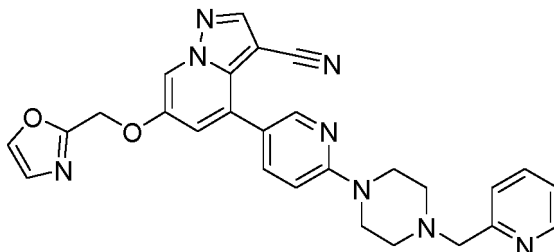
Ejemplo 93



(R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (17,9 mg, rendimiento del 74 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 92**, reemplazando ácido D-(-)-mandélico con ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico. EM (apci) m/z = 547,2 (M+H).

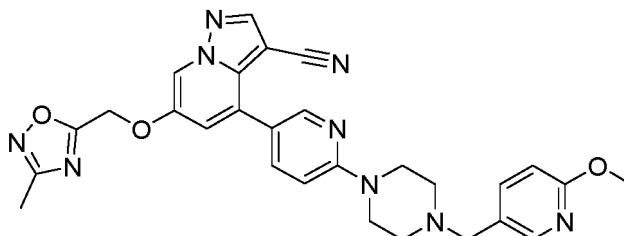
Ejemplo 94



6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(oxazol-2-ilmetoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P19**; 15 mg, 0,037 mmol) en DCE (74,7 µl) se trató secuencialmente con picolinaldehído (4,29 µl, 0,0448 mmol) y NaBH(AcO)₃ (23,8 mg, 0,112 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Ejemplo 95

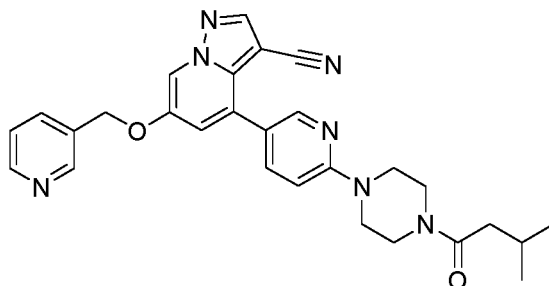


4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P20**; 20 mg, 0,048 mmol) en DCE (961 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,9 mg, 0,058 mmol) y NaBH(AcO)₃ (30,5 mg, 0,144 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (16,8 mg, rendimiento del

65%). EM (apci) $m/z = 537,8$ (M+H).

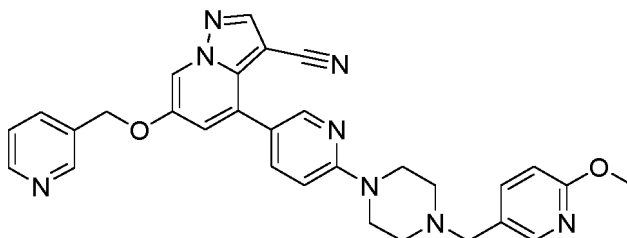
Ejemplo 96



4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P21**; 43 mg, 0,105 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoilo (15,4 μ l, 0,125 mmol) en DCM (1,05 ml) se trató con TEA (14,6 μ l, 0,105 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 1-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) y de nuevo, por cromatografía de fase inversa C18 (60:40 de ACN:agua con TFA al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre DCM y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 10 %). EM (apci) $m/z = 496,2$ (M+H).

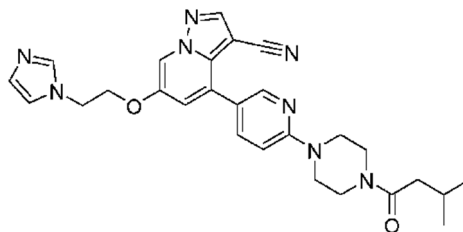
Ejemplo 97



4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 15 Una solución de 4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(piridin-3-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P21**; 43 mg, 0,105 mmol) en DCE (1,05 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (17,2 mg, 0,125 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (66,5 mg, 0,314 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 1-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) y después por cromatografía de fase inversa C18 (60:40 de ACN:agua con TFA al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre DCM y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg, rendimiento del 19%). EM (apci) $m/z = 533,2$ (M+H).

Ejemplo 98

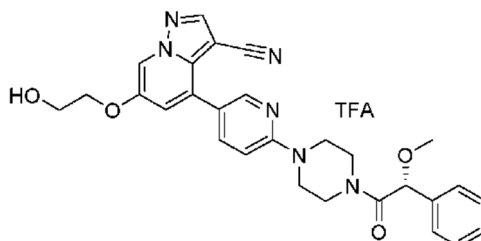


6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 30 Una solución de 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P22**; 20 mg, 0,048 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoilo (5,9 μ l, 0,048 mmol) en DCM (483 μ l) se trató con TEA (6,7 μ l, 0,048 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (60:40 de ACN:agua con TFA al

2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre DCM y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado y la mezcla bifásica se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10,4 mg, rendimiento del 43%). EM (apci) $m/z = 499,3$ (M+H).

Ejemplo 99



2,2,2-trifluoroacetato de (R)-6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P23**; 20 mg, 0,050 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (9,12 mg, 0,0549 mmol), HATU (20,9 mg, 0,0549 mmol) y DIEA (34,9 μl , 0,200 mmol) en DCM (249 μl) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y después se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA (18 mg, rendimiento del 58 %). EM (apci) $m/z = 513,2$ (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,38 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J=8,6, 2,3$ Hz), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,20 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 5,20 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, $J=4,3$ Hz), 3,89 (t, 2H, $J=4,3$ Hz), 3,75-3,46 (m, 7H), 3,41 (s, 5H), 3,21-3,16 (m, 1H).

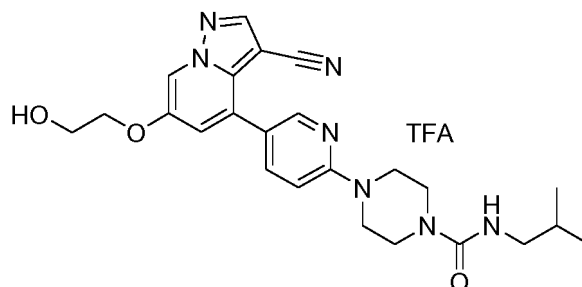
Los compuestos en la Tabla F se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 99**, reemplazando el ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético con el carboxílico apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. La mayoría de las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla F

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
100		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,8 (M+H)
101		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,8 (M+H)

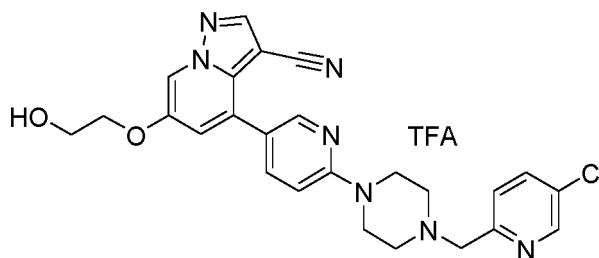
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
102		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	512,8 (M+H)
103		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	464,8 (M+H)
104		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	464,9 (M+H)

Ejemplo 105

2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

- 5 Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de 6-(2-hidroxi-etoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P23**; 11 mg, 0,027 mmol) y DIEA (24,0 µl, 0,137 mmol) en DMA (549 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (5,81 mg, 0,0288 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (10,0 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó durante 1 día a 80 °C, antes de introducir isobutil amina adicional (10 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó durante un adicional de 4 h a 80 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA (10 mg, rendimiento del 63 %). EM (apci) m/z = 463,9 (M+H).
- 10

Ejemplo 106

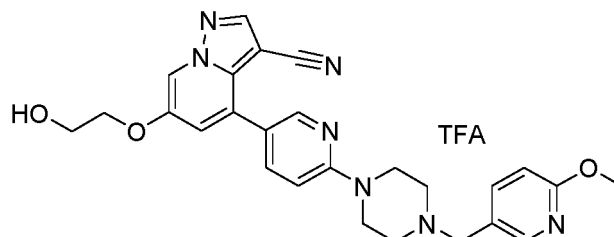
2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de clorhidrato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P23**; 11,6 mg, 0,0289 mmol), 5-cloropicolinaldehído (8,19 mg, 0,0579 mmol) y NaBH(AcO)₃ (18,4 mg, 0,0868 mmol) en DCE (579 μ l) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se diluyó con MeOH, se filtró a través de un filtro de micras y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como la
- 10 sal 2,2,2-trifluoroacetato (16,9 mg, rendimiento del 97 %). EM (apci) m/z = 490,1 (M+H).

- Los compuestos en la Tabla **G** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 106**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. La
- 15 mayoría de las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla G

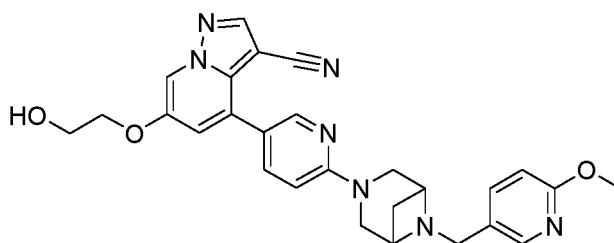
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
107		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	486,2 (M+H)
108		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	474,2 (M+H)

Ejemplo 109

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P24**; 9,5 mg, 0,017 mmol), (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (5,1 mg, 0,022 mmol) y K₂CO_{3(s)} (8,9 mg, 0,065 mmol) en DMF (108 µl) se agitó durante 1 día a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, rendimiento del 93 %). EM (apci) m/z = 600,8 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (12 mg, 0,020 mmol) en THF (2 ml) se trató con TBAF (100 µl, 0,10 mmol), se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (6,8 mg, rendimiento del 57 %). EM (apci) m/z = 485,8 (M+H).

Ejemplo 1106-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-((5-cloropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P27**; 17 mg, 0,045 mmol) en DCE (226 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (12 mg, 0,090 mmol) y NaBH(AcO)₃ (29 mg, 0,14 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,7 mg, rendimiento del 12 %). EM (apci) m/z = 498,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,66 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,76 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,93 (t, 1H, J=5,5 Hz), 4,11 (t, 2H, J=4,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,69 (s a, 1H), 3,64 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,51 (d a, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H, J=8,6 Hz).

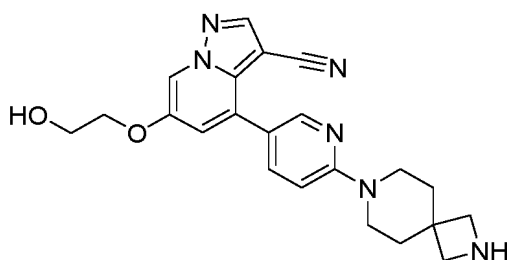
Los compuestos en la Tabla H se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 110**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

Tabla H

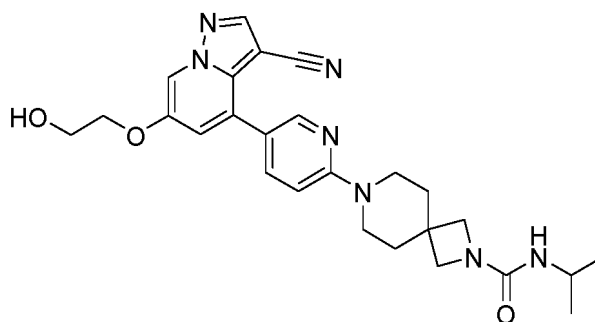
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
111		4-(6-(6-((5-cloropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
112		6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(6-(piridin-2-ilmetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	468,2 (M+H)

Ejemplo 113**4-(6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

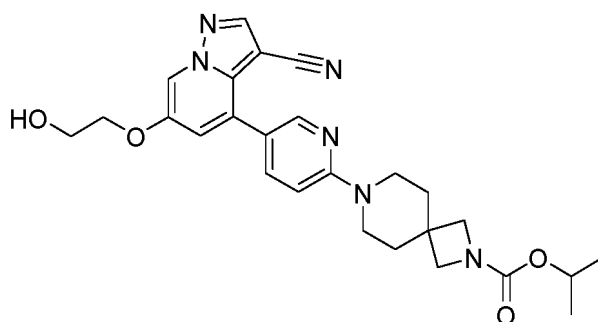
- 5 En un recipiente de microondas, una suspensión de 6-(2-((tercbutildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P26**; 150 mg, 0,364 mmol) y 2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (247 mg, 1,09 mmol) en DMSO (2,5 ml) se sometió a irradiación con microondas a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxanos (2 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (0-100 % [MeOH al 20 % con NH₄OH al 2 %] en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (115 mg, rendimiento del 78 %). EM (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Ejemplo 114

- 15 **7-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isopropil-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxamida**

- Una solución de 4-(6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 113**; 20 mg, 0,049 mmol) en DMSO anhidro (246 µl) se trató secuencialmente con DIEA (26 µl, 0,15 mmol) y 2-isocianatopropano (4,2 mg, 0,049 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) y después, por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente la sal TFA del compuesto del título. La sal se disolvió en MeOH, se filtró a través de un tubo de Agilent PL-HCO₃ MP SPE para neutralizar y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9,1 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) m/z = 490,2 (M+H).

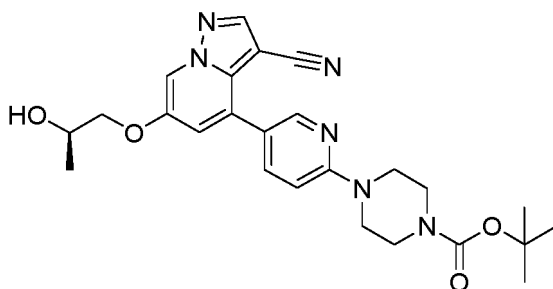
- 25 **Ejemplo 115**



7-(5-(3-Ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de isopropilo

- 5 Una solución de 4-(6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 113**; 20 mg, 0,049 mmol) en DCM (247 μ l) se trató secuencialmente con DIEA (43,2 μ l, 0,247 mmol) y carbonoclorhidrato de isopropilo (7,70 μ l, 0,0544 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-15 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 491,2 (M+H).

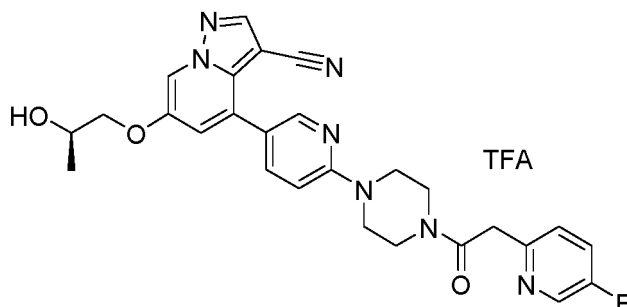
10 **Ejemplo 116**



(R)-4-(5-(3 -ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (5 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_3(s)$ (328,7 mg, 2,378 mmol) y (R)-2-metiloxirano (166,6 μ l, 2,378 mmol). Después de agitar durante 22 h a 40 °C, la mezcla de reacción se trató con (R)-2-metiloxirano adicional (166,6 μ l, 2,378 mmol) y la temperatura de reacción se incrementó hasta 50 °C. Se añadió una alícuota adicional de (R)-2-metiloxirano (166,6 μ l, 2,378 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (121,5 mg, rendimiento del 53 %). EM (apci) m/z = 479,2 (M+H).
- 20

Ejemplo 117

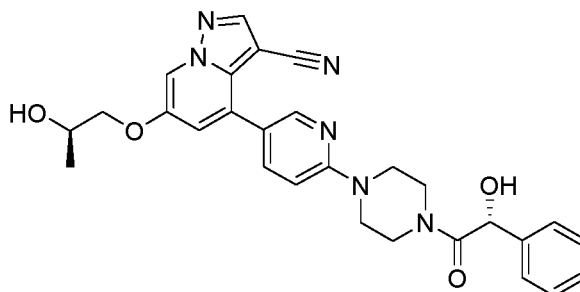


2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 25 Una solución de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P28**; 7,2 mg, 0,017 mmol), ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (4,04 mg, 0,0260 mmol) y DIEA (15,2 μ l, 0,0868 mmol) en DCM (347 μ l) se trató con HATU (7,26 mg, 0,0191 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La formación de un producto diacilado (EM (apci) m/z= 652) requirió tratar la

mezcla con $K_2CO_{3(s)}$ (328,7 mg, 2,378 mmol) en MeOH. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después, el filtrado y la purificación por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (10 mg, rendimiento del 92%). EM (apci) m/z = 516,8 (M+2).

5 Ejemplo 118



4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P28**; 100 mg, 0,241 mmol), ácido D-(-)-mandélico (45,8 mg, 0,301 mmol) y DIEA (210 μ l, 1,21 mmol) en DCM (1,21 ml) se trató con HATU (110 mg, 0,289 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. La sal se disolvió en DCM y MeOH y se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (68 mg, rendimiento del 45 %). EM (apci) m/z = 512,8 (M+H). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$ -) δ : 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,25 (s, 1H), 4,38 (m a, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,31 (d, 3H, J=6,2 Hz).

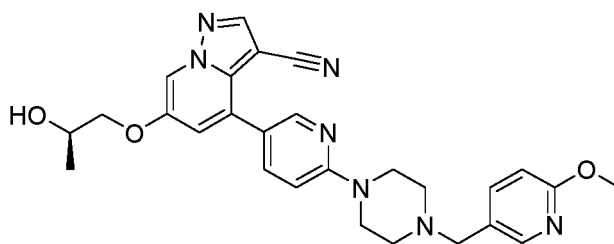
Los compuestos en la Tabla I se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 118**, reemplazando ácido D-(-)-mandélico con el aldehído apropiado, y usando cantidades variadas de HATU (1,1 - 1,25 equivalentes) y DIEA (3,5 - 5 equivalentes). Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Cada uno de los compuestos se aislaron limpiamente después de una purificación cromatográfica individual usando un eluyente de gradiente apropiado. Algunas condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla I

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
119		4-(6-(4-((R)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
120		4-(6-(4-((R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	547,2 (M+H)
121		6-((R)-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,2 (M+H)
122		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	478,9 (M+H)

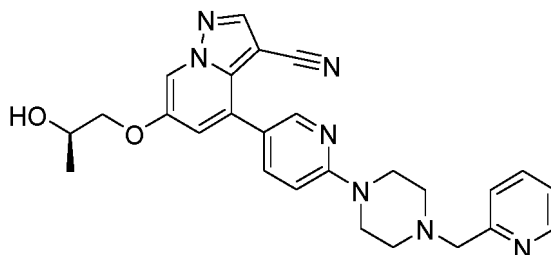
Ejemplo 123

(R)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de (R)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P29**; 15 mg, 0,040 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (10,9 mg, 0,0793 mmol) en DCE (396 µl) se trató con NaBH(AcO)₃ (33,6 mg, 0,159 mmol), y se agitó durante 1 día a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH y se sonicó con K₂CO_{3(s)}. La suspensión resultante se filtró y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,5 mg, rendimiento del 33 %).
- EM (apci) m/z = 500,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 8,42 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,3, 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,2, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J=9,0Hz), 6,79 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H, J = 9,0, 5,4 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 9,4, 7,4 Hz), 3,89

(s, 3H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 4H), 1,28 (d, 2H, J=6,3 Hz).

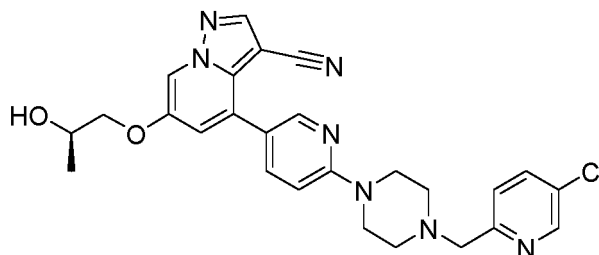
Ejemplo 124



(R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P29**; 15 mg, 0,040 mmol) en DCE (396 μ l) y MeOH (5 gotas) se trató con picolinaldehído (7,6 μ l, 0,079 mmol) y NaBH(AcO)₃ (33,6 mg, 0,159 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 °C, antes de introducir NaBH(AcO)₃ adicional (33,6 mg, 0,159 mmol). La mezcla resultante se agitó un adicional de 2 h a 50 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (12 mg, rendimiento del 64 %). EM (apci) m/z = 470,2 (M+H).
- 10

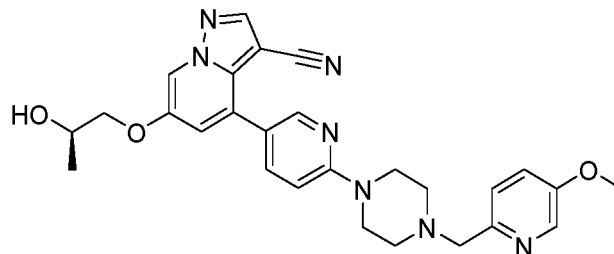
Ejemplo 125



(R)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 15 Una solución de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P28**; 11 mg, 0,027 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,5 mg, 0,053 mmol) y NaBH(AcO)₃ (17 mg, 0,080 mmol) en DCE (530 μ l) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en hexanos seguido de MeOH al 10 % en EtOAc como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 52 %). EM (apci) m/z = 504,2 (M+H).
- 20

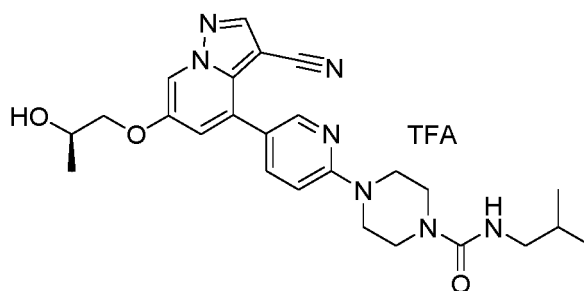
Ejemplo 126



(R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 25 El compuesto del título (13 mg, rendimiento del 98%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 125**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído con 5-metoxipicolinaldehído. EM (apci) m/z = 500,2 (M+H).

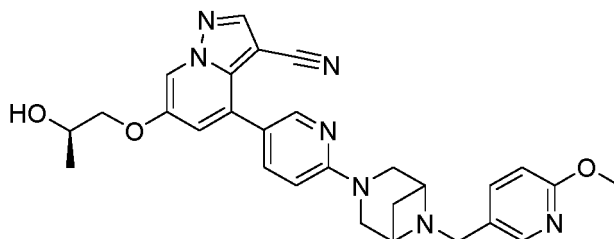
Ejemplo 127



2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

- 5 Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P28**; 15 mg, 0,0362 mmol) y DIEA (31,6 µl, 0,181 mmol) en DMA (723 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (8,74 mg, 0,0434 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (13,2 mg, 0,181 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C, antes de añadir isobutil amina adicional (13 mg, 0,181 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (15,6 mg, rendimiento del 73 %). EM (apci) m/z = 477,9 (M+H).

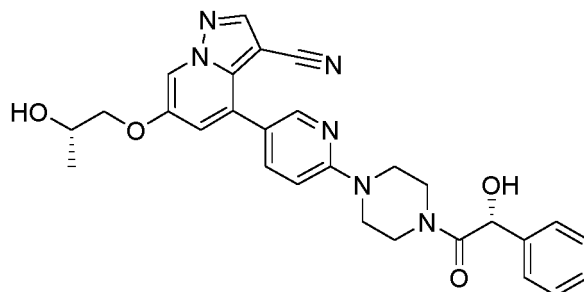
Ejemplo 128



- 15 6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

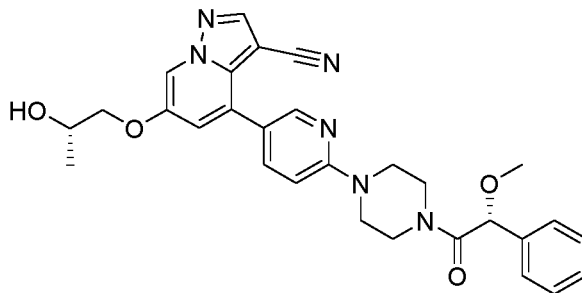
- Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P30**; 11,8 mg, 0,0276 mmol) en DCE (396 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,58 mg, 0,0553 mmol) y NaBH(AcO)₃ (17,6 mg, 0,0829 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 50%). EM (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Ejemplo 129



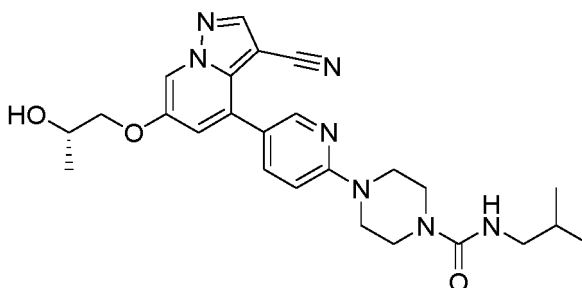
4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 25 Una solución de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P31**; 13,8 mg, 0,0333 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (5,31 mg, 0,0349 mmol), DIEA (20,3 µl, 0,116 mmol) en DCM (333 µl) se trató con HATU (13,9 mg, 0,0366 mmol), después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna ultrarrápida equilibrada con hexanos y eluyendo con DCM al 0-100 %/hexanos a MeOH al 0-20 % en gradiente de DCM para proporcionar limpiamente el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Ejemplo 130

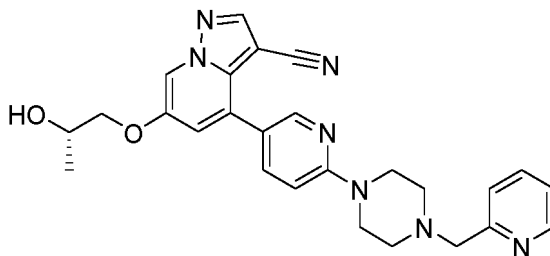
6-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título (8 mg, rendimiento del 49%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 129**, reemplazando ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético. EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ejemplo 131

(S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamida

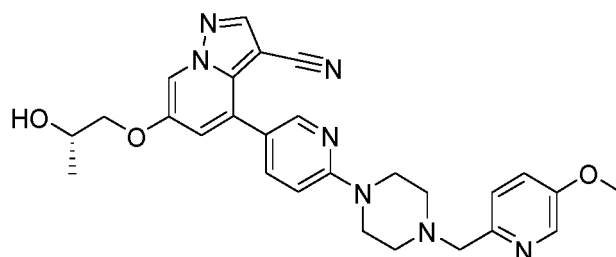
- 10 Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P31**; 15,6 mg, 0,0376 mmol) y DIEA (32,8 µl, 0,188 mmol) en DMA (752 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,96 mg, 0,0395 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (13,7 mg, 0,188 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C y después, se añadió isobutil amina adicional (13,7 mg, 0,188 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM con NH₄OH al 1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 22 %). EM (apci) m/z = 478,2 (M+H).

Ejemplo 132

(S)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 20 Una solución de (S)-6-(2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P32**; 20 mg, 0,053 mmol) y picolinaldehído (6,3 µl, 0,066 mmol) en DMF (528,5 µl) se trató con NaBH(AcO)₃ (22,4 mg, 0,106 mmol). Después de agitar 1 día a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y después, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se disolvió en 4:1 de DCM/MeOH (20 ml) y se trató con K₂CO_{3(s)} (10 ml) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 69 %). EM (apci) m/z = 470,2 (M+H).

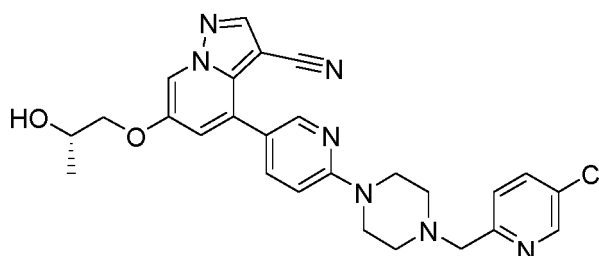
Ejemplo 133



(S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P31**; 11 mg, 0,027 mmol), 5-metoxipicolinaldehído (7,3 mg, 0,053 mmol) y NaBH(AcO)₃ (17 mg, 0,080 mmol) en DMF (530 μ l) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en Hexanos seguido de MeOH al 10 %/EtOAc como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 98 %). EM (apci) m/z = 500,2 (M+H).

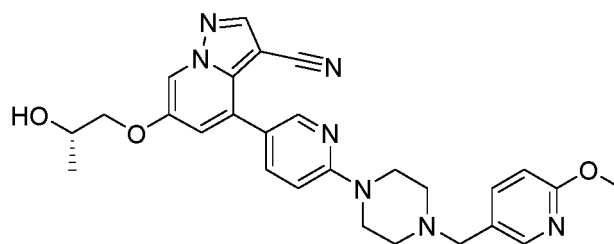
Ejemplo 134



(S)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (8 mg, rendimiento del 60%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 133**, reemplazando 5-metoxipicolinaldehído con 5-cloropicolinaldehído. EM (apci) m/z = 504,2 (M+H).

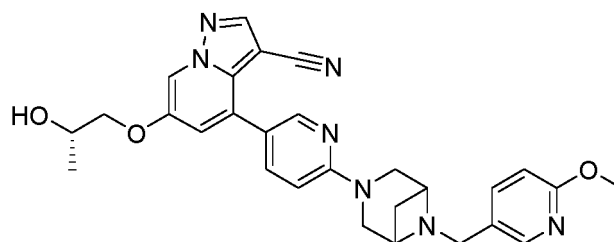
Ejemplo 135



(S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

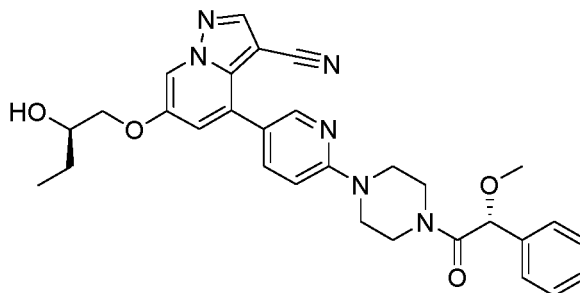
Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P24**; 10 mg, 0,018 mmol) y K₂CO_{3(s)} (16 mg, 0,11 mmol) en DMF (227 μ l) se trató con (S)-2-metiloxirano (13 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 día a 50 °C. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna ultrarrápida equilibrada con hexanos y eluyendo con DCM al 0-100 %/hexanos, después MeOH al 0-20 % en DCM para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,5 mg, rendimiento del 49 %). EM (apci) m/z = 499,8 (M+H).

Ejemplo 136

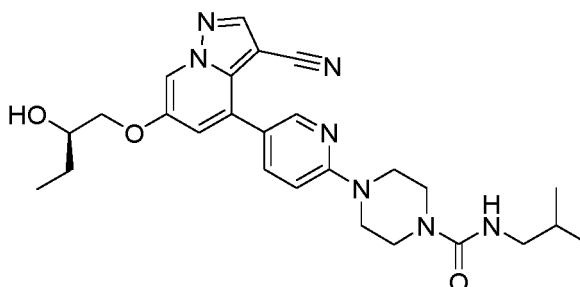


6-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P33**; 13,1 mg, 0,0261 mmol) en DCE (130 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,15 mg, 0,0522 mmol) y NaBH(AcO)₃ (16,6 mg, 0,0782 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 53%). EM (apci) m/z = 512,2 (M+H).

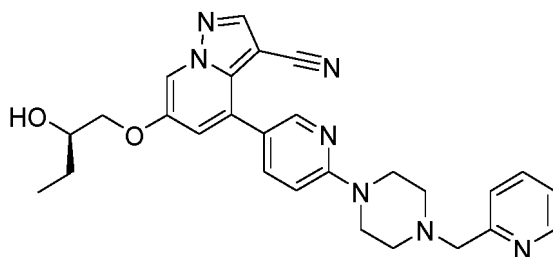
Ejemplo 1376-((R)-2-hidroxiubutoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxiubutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P34**; 11,4 mg, 0,0266 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (4,64 mg, 0,0279 mmol) y DIEA (16,2 µl, 0,0930 mmol) en DCM (266 µl, 0,0266 mmol) se trató con HATU (11,1 mg, 0,0292 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna ultrarrápida equilibrada con hexanos y eluyendo con DCM al 0-100 %/hexanos y después, MeOH al 0-20 % en DCM para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,6 mg, rendimiento del 39 %). EM (apci) m/z = 541,2 (M+H).

Ejemplo 138(R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxiubutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxiubutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P34**; 15,3 mg, 0,0357 mmol) y DIEA (31,2 µl, 0,178 mmol) en DMA (713 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,55 mg, 0,0375 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (13,0 mg, 0,178 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 día a 80 °C y después, se añadió isobutil amina adicional (13 mg, 0,178 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C, después se diluyó con MeOH y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH/NH₄OH al 1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,02 mg, rendimiento del 11 %). EM (apci) m/z = 492,2 (M+H).

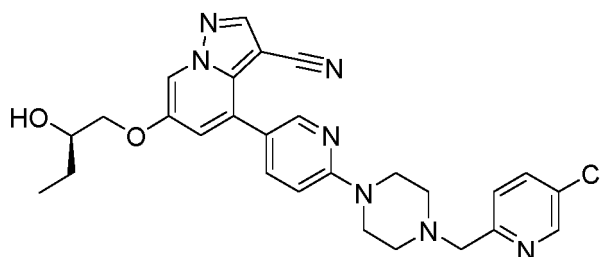
Ejemplo 139



(R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P35**; 15,3 mg, 0,0357 mmol) y picolinaldehído (3,38 μ l, 0,0382 mmol) en DCE (764 μ l) se trató con NaBH(AcO)₃ (8,1 mg, 0,0382 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después, se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 22 %). EM (apci) m/z = 483,9 (M+H).

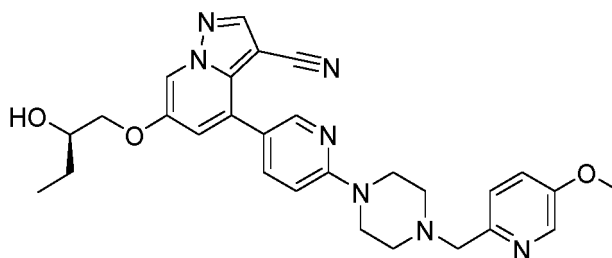
Ejemplo 140



(R)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P34**; 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,3 mg, 0,051 mmol) y NaBH(AcO)₃ (16 mg, 0,077 mmol) en DCE (513 μ l) se agitó 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en Hexanos seguido de MeOH al 10 %/EtOAc como los eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 53 %). EM (apci) m/z = 518,2 (M+H).

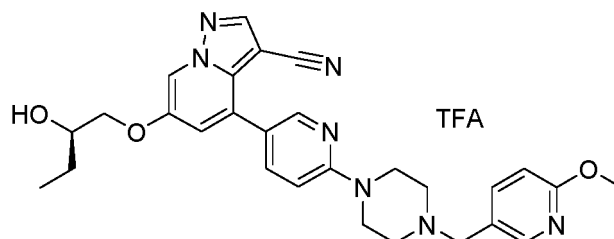
Ejemplo 141



(R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (8 mg, rendimiento del 61%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 140**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído con 5-metoxipicolinaldehído. EM (apci) m/z = 514,2 (M+H).

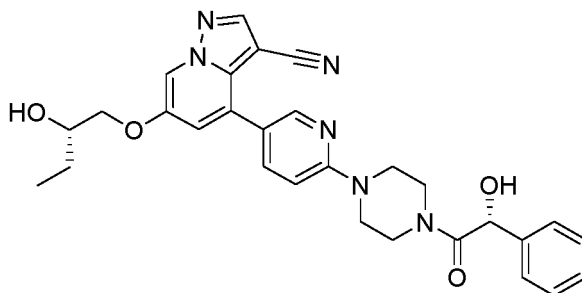
Ejemplo 142



2,2,2-trifluoroacetato de (R)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P24**; 10 mg, 0,018 mmol), (R)-(+)-1,2-Epoxibutano (1,63 mg, 0,0227 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (9,39 mg, 0,0680 mmol) en DMF (113 μ l) se agitó 1 día a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (14 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) m/z = 513,8 (M+H).

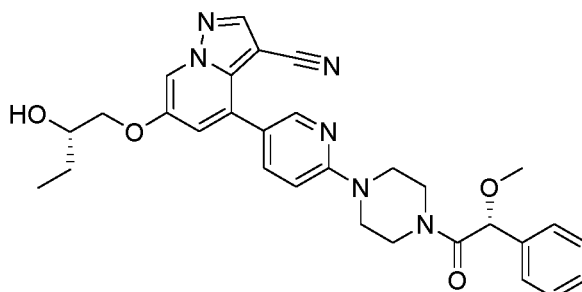
Ejemplo 143



4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P36**; 17,2 mg, 0,0401 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (6,41 mg, 0,0421 mmol), DIEA (24,5 μ l, 0,140 mmol) en DCM (401 μ l) se trató con HATU (16,8 mg, 0,0441 mmol) y después se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna ultrarrápida equilibrada con hexanos y eluyendo con un gradiente de DCM al 0-100 %/hexanos y después MeOH al 0-20 % en DCM para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7,5 mg, rendimiento del 3369 %). EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).

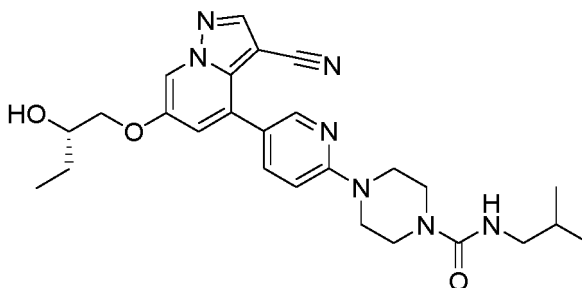
Ejemplo 144



6-((S)-2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (8 mg, rendimiento del 30%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 143**, reemplazando ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético. EM (apci) m/z = 541,2 (M+H).

Ejemplo 145

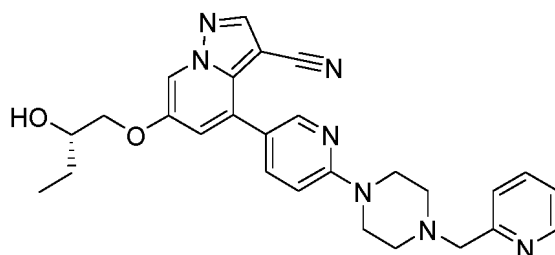


(S)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamida

Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carbonitrilo (**Intermedio P36**; 23 mg, 0,0536 mmol) y DIEA (46,8 μ l, 0,127 mmol) en DMA (1,072 ml) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (11,3 mg, 0,0563 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (19,6 mg, 0,268 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 día a 80 °C y después, se añadió isobutil amina adicional (11 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante un adicional de 4 h a 80 °C, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por fase inversa C18 (ACN al 5-95 % agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM con NH_4OH al 0,1% como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 11%). EM (apci) m/z = 492,3 (M+H).

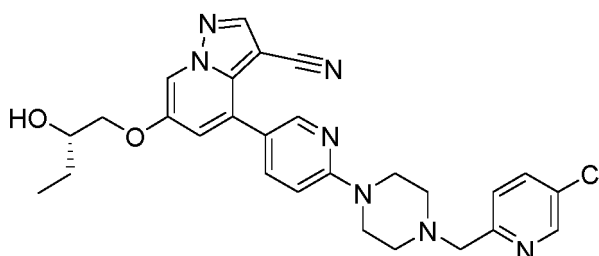
Ejemplo 146



(S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución agitada de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P37**; 14 mg, 0,0357 mmol) y picolinaldehído (3,79 μ l, 0,0428 mmol) en DCE (713,5 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (22,7 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-5 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,4 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) m/z = 483,8 (M+H).

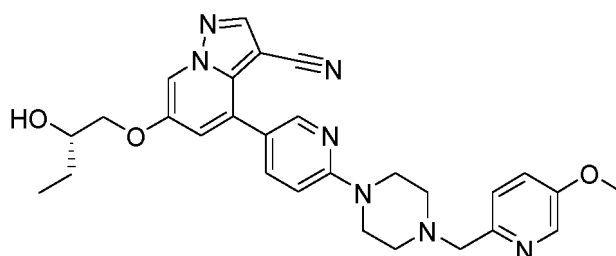
Ejemplo 147



(S)-4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxibutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

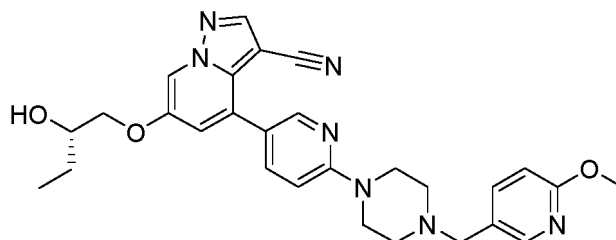
Una solución de clorhidrato de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P36**; 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,3 mg, 0,051 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (16 mg, 0,077 mmol) en DCE (513 μ l) se agitó 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en Hexanos seguido de MeOH al 10 %/EtOAc como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9 mg, rendimiento del 68%). EM (apci) m/z = 518,2 (M+H).

Ejemplo 148



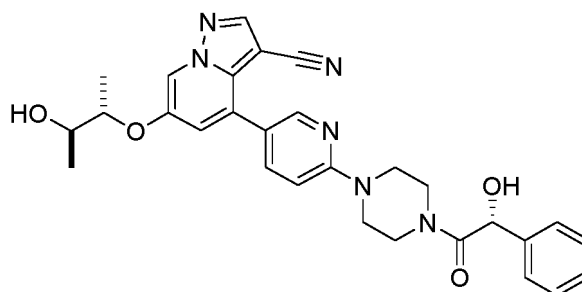
(S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (6,5 mg, rendimiento del 49%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 147**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído con 5-metoxipicolinaldehído. EM (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Ejemplo 149

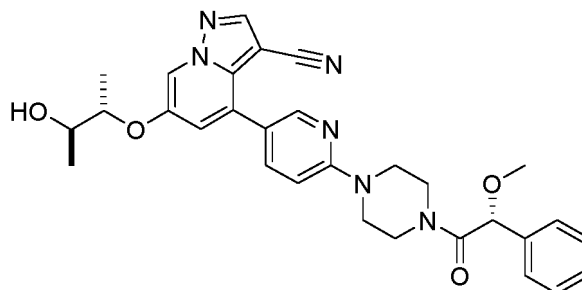
(S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de (S)-6-(2-hidroxibutoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P37**; 11 mg, 0,026 mmol) en DCE (513 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,87 mg, 0,0428 mmol) y NaBH(AcO)₃ (22,7 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-5 % en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (8,3 mg, rendimiento del 45%). EM (apci) m/z = 513,8 (M+H).

Ejemplo 150

- 10 4-(6-(4-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2S*,3R*)-3-hidroxiutan-2-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

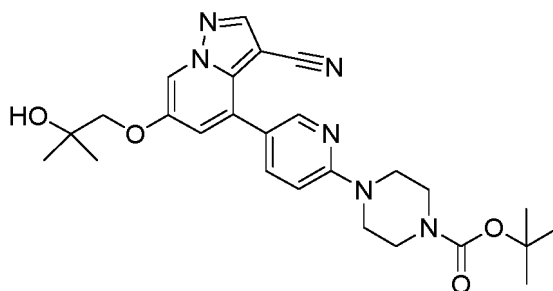
- 15 Una solución de clorhidrato de 6-(((2S*,3R*)-3-hidroxiutan-2-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P38**; 25 mg, 0,0583 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (9,31 mg, 0,0612 mmol) y DIEA (35,6 μ l, 0,204 mmol) en DCM (583 μ l) se trató con HATU (24,4 mg, 0,0641 mmol) y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). El producto aislado se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2 mg, rendimiento del 7 %). EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).
- 20

Ejemplo 151

6-(((2S,3R)-3-hidroxiutan-2-il)oxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 25 El compuesto del título (3 mg, rendimiento del 10%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 150**, reemplazando ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético. EM (apci) m/z = 541,2 (M+H).

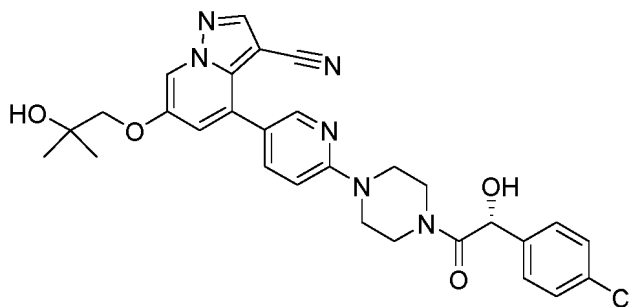
Ejemplo 152



4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (5 ml) se trató secuencialmente con $K_2CO_3(s)$ (329 mg, 2,38 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (171 mg, 2,38 mmol). Después de agitar durante una noche a 40 °C, la mezcla de reacción se trató con 2,2-dimetiloxirano adicional (171 mg, 2,38 mmol), y la temperatura de reacción aumentó la temperatura a 50 °C. La mezcla se agitó durante 24 h a 50 °C y después se añadió otra alícuota de 2,2-dimetiloxirano (171 mg, 2,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (89,6 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) m/z = 493,3 (M+H).

Ejemplo 153



(R)-4-(6-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

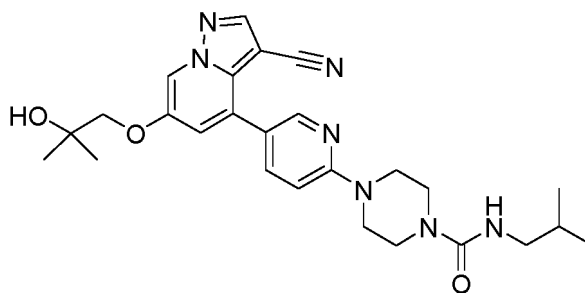
Se añadieron clorhidrato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P39**; 30 mg, 0,0699 mmol), ácido (R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacético (13,1 mg, 0,0699 mmol), DIEA (61,1 μ l, 0,350 mmol) y HATU (33,2 mg, 0,0874 mmol) secuencialmente a DCM (0,7 ml). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en hexanos seguido de MeOH al 10 %/EtOAc como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 71 %). EM (apci) m/z = 561,2 (M+H).

Los compuestos en la Tabla J se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 153**, reemplazando ácido (R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacético con el ácido carboxílico apropiado y usando cantidades variadas de HATU (1,1 - 1,25 equivalentes) y DIEA (1- 3,5 equivalentes). Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

Tabla J

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
154		(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,2 (M+H)
155		(R)-4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	545,3 (M+H)
156		(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	541,2 (M+H)

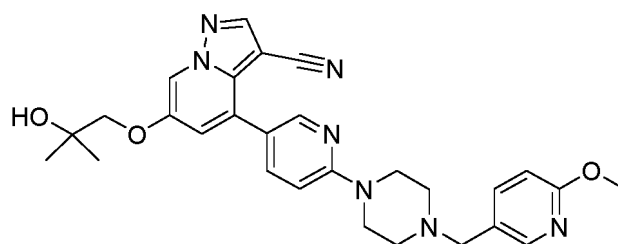
Ejemplo 157



4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

- 5 Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P39**; 15 mg, 0,035 mmol) y DIEA (30,5 µl, 0,175 mmol) en DMA (699 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,40 mg, 0,0367 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (7,40 mg, 0,0367 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 día a 80 °C, y después se añadió isobutilamina adicional (8 mg, 0,04 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla se diluyó con MeOH y directamente se purificó por C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) y después, por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM con NH₄OH al 1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) m/z = 492,3 (M+H).
- 10

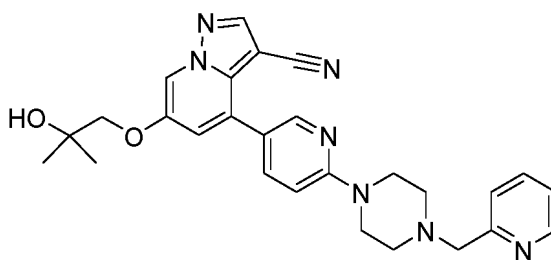
Ejemplo 158



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P40**; 15 mg, 0,038 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (10,5 mg, 0,0764 mmol) en DCE (382 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (32,4 mg, 0,153 mmol) y se agitó 1 día a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente). El aislado se purificó adicionalmente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH y se sonicó con $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,9 mg, rendimiento del 35 %). EM (apci) $m/z = 514,3$ (M+H).

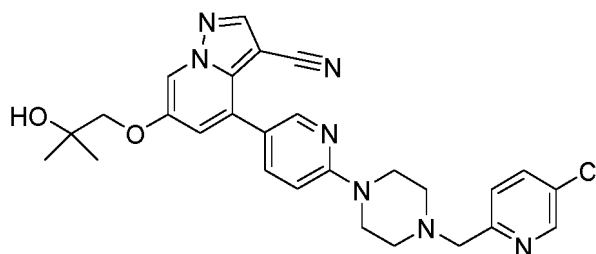
Ejemplo 159



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

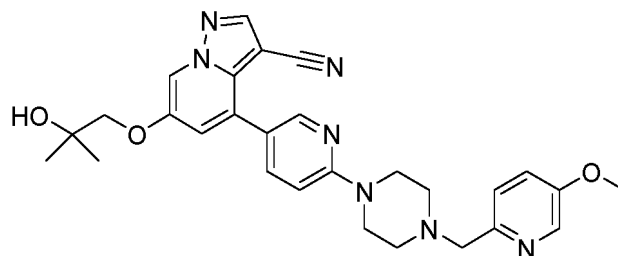
Una solución de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P40**; 20 mg, 0,051 mmol) y picolinaldehído (6,1 μ l, 0,064 mmol) en DMF (510 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (21,6 mg, 0,102 mmol) y se agitó 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y después, se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se disolvió en 4:1 de DCM/MeOH (10 ml) tratados con $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ en un baño de ultrasonidos. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 45%). EM (apci) $m/z = 484,2$ (M+H).

Ejemplo 160



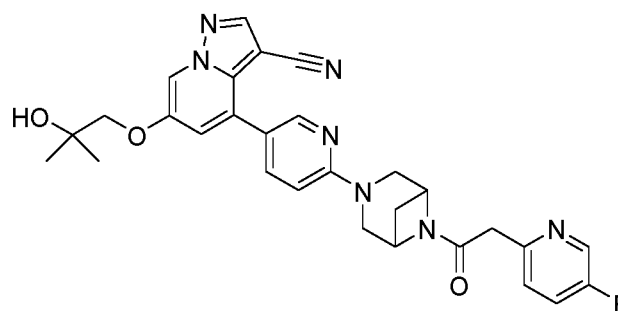
4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P39**; 11 mg, 0,026 mmol), 5-cloropicolinaldehído (7,3 mg, 0,051 mmol), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (16 mg, 0,077 mmol), en DCE (513 μ l) se agitó 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (eluyendo con un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en Hexanos seguido de MeOH al 10 %/EtOAc) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 53 %). EM (apci) $m/z = 518,2$ (M+H).

Ejemplo 161

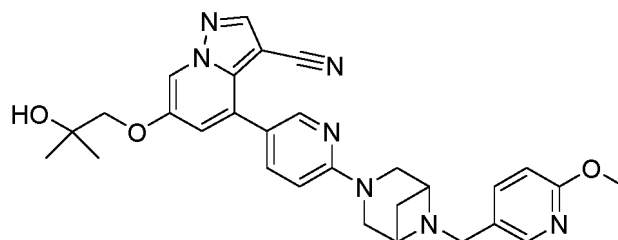
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título (8,89 mg, rendimiento del 68%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 160**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído con 5-metoxipicolinaldehído. EM (apci) $m/z = 514,2$ (M+H).

Ejemplo 162

- 10 4-(6-(6-(2-(5-fluoropiridin-2-il)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P44**; 25 mg, 0,0618 mmol) en DCM (1,24 ml) se trató secuencialmente con ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (11,5 mg, 0,0742 mmol), HATU (28,2 mg, 0,0742 mmol) y DIEA (43,1 μ l, 0,247 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de DCM al 0-100 % en Hexanos seguido de 0-60 % [DCM al 78 %/MeOH al 20 %/NH₄OH al 2 %] en DCM como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,94 mg, rendimiento del 9 %). EM (apci) $m/z = 542,2$ (M+H).

Ejemplo 163

- 20 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 12,2 mg, 0,0277 mmol) en DCE (513 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (7,59 mg, 0,0553 mmol) y NaBH(AcO)₃ (17,6 mg, 0,0830 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13,59 mg, rendimiento del 93 %). EM (apci) $m/z = 526,2$ (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,64 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,64 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,2 Hz), 4,67 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, J=12,5 Hz), 3,64 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,51 (d, 2H), 3,47 (s, 2H),

2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,20 (s, 6H).

Los compuestos en la Tabla K se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 163**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado (1 o 2 equivalentes). Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

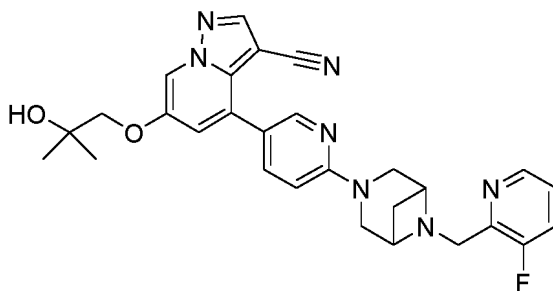
5

Tabla K

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
164		4-(6-(6-((5-cloropiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	530,2 (M+H)
165		4-(6-(6-((5-fluoropiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,2 (M+H)
166		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)
167		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)
168		4-(6-(6-((6-fluoropiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,25 (M+H)

(continuación)

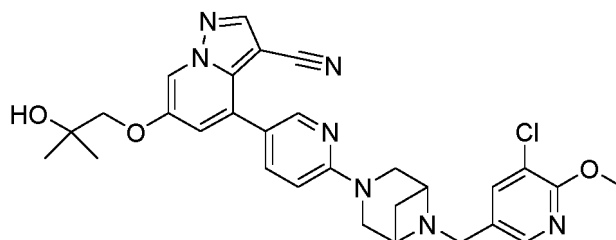
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
169		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)
170		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metilpiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
171		4-(6-(6-((3-cianopiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	521,2 (M+H)
172		4-(6-(6-((4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	544,2 (M+H)

Ejemplo 173

4-(6-(6-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 25,3 mg, 0,0530 mmol), en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con 3-fluoro-2-formilpiridina (19,9 mg, 0,159 mmol), NaBH(AcO)₃ (33,7 mg, 0,159 mmol) y AcOH (2 gotas). Después de agitar durante 60 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,2 mg, rendimiento del 67 %). EM (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Ejemplo 174



4-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 30 mg, 0,063 mmol), en DCM (1 ml) se trató con DIEA (27 µl, 0,16 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató secuencialmente con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (11 mg, 0,063 mmol) y NaBH(AcO)₃ (27 mg, 0,13 mmol). Después de agitar 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con Na₂CO_{3(ac.)} al 10 %. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 10 %/ DCM con NH₄OH al 1 % como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 63 %). EM (apci) m/z = 560,3 (M+H).

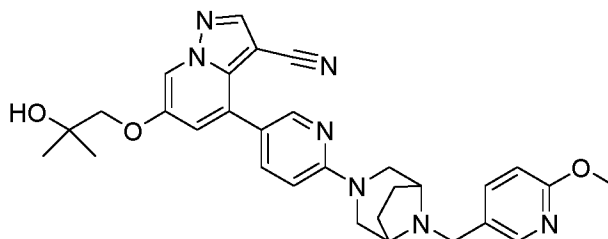
Los compuestos en la Tabla L se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 174**, reemplazando 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. Cuando se indicó (*), se omitió el tratamiento acuoso y se usó la purificación cromatográfica directa de la mezcla de reacción solubilizada para aislar el compuesto del título.

Tabla L

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
175		4-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	544,2 (M+H)
176		4-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	562,2 (M+H)

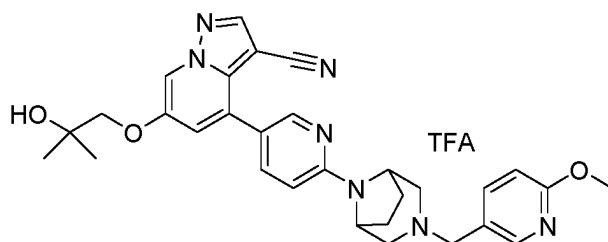
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
177		6-(2-hidroxi-2-metil propoxi)-4-(6-((2-metiloxazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

Ejemplo 178

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(8-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de clorhidrato de 4-(6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P45**; 24 mg, 0,053 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (36,17 mg, 0,2638 mmol) y NaBH(AcO)₃ (55,9 mg, 0,264 mmol) en DCE (264 µl) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre DCM y NaHCO_{3(ac.)} saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19,76 mg, rendimiento del 69 %). EM (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Ejemplo 179

- 15 2,2,2-trifluoro acetato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 20 mg, 0,0613 mmol), clorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (**Intermedio R7**; 49,6 mg, 0,184 mmol) y K₂CO_{3(s)} (42,4 mg, 0,306 mmol) en DMSO (613 µl) se agitó a 80 °C hasta la finalización (como se determinó por CLEM). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. El residuo se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (28,14 mg, rendimiento del 85 %). EM (apci) m/z = 540,3 (M+H).

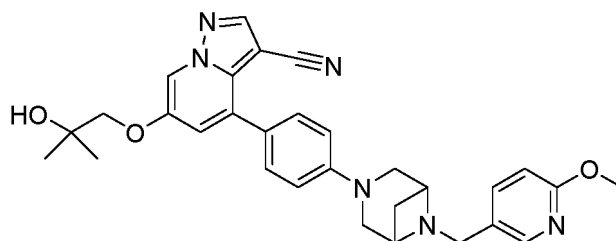
- 25 Los compuestos en la Tabla **M** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 179**, reemplazando clorhidrato de 3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (**Intermedio R7**) con el intermedio apropiado bicíclico-piperazina (**Intermedio R5, R6, o R12**), y cuando se indicó (*), se usaron 15 equivalentes de K₂CO_{3(s)}. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado. Algunas condiciones cromatográficas dieron como

resultado el aislamiento de la sal 2,2,2-trifluoroacetato del compuesto del título.

Tabla M

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
180		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,4R)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,3 (M+H)
181		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo 2,2,2-trifluoroacetato	526,2 (M+H)
182		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)

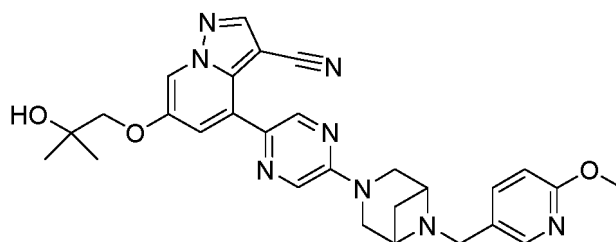
Ejemplo 183



5 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)pirazolo[5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P49**; 63 mg, 0,16 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (27,8 mg, 0,20 mmol) y AcOH (1,8 µl, 0,031 mmol) en DCM (1 ml) se agitó 10 min a temperatura ambiente antes de añadir NaBH(AcO)₃ (49,6 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (20 % acetona en DCM con 0,05 % NH₄OH como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (27 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) m/z = 525,3 (M+H).

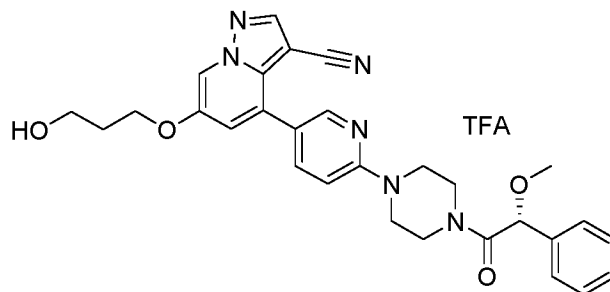
Ejemplo 184



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título (24 mg, rendimiento del 47%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 183**, reemplazando 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P49**) con 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P50**). EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ejemplo 185



- 10 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

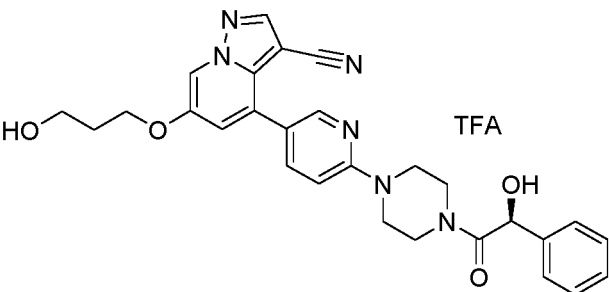
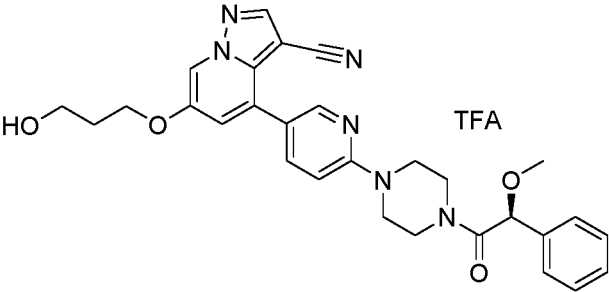
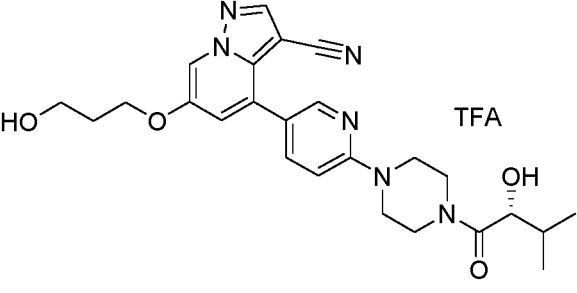
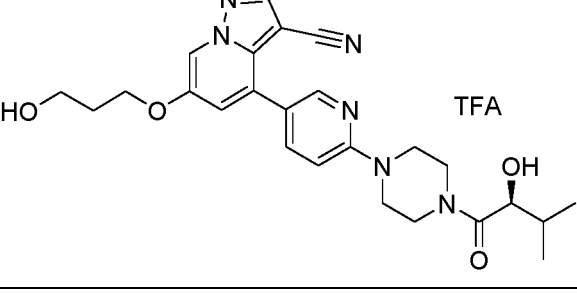
- 15 Una solución de clorhidrato de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P51**; 21 mg, 0,051 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (10,1 mg, 0,061 mmol), HATU (23,1 mg, 0,061 mmol) y DIEA (26,2 µl, 0,20 mmol) se suspendieron en DCM (253 µl). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (22,2 mg, rendimiento del 69 %). EM (apci) m/z = 526,8 (M+H).

- 20 Los compuestos en la Tabla **Q** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describió para la síntesis del **Ejemplo 185**, reemplazando ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético con el ácido carboxílico apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

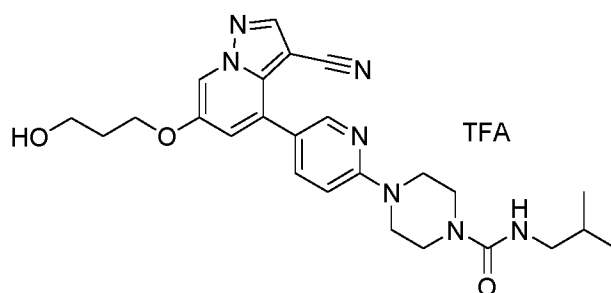
Tabla Q

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
186		(R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo 2,2,2-trifluoroacetato	512,8 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
187		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il) piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	512,8 (M+H)
188		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	526,8 (M+H)
189		2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il) piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	478,9 (M+H)
190		2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il) piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	478,9 (M+H)
*Se usaron 1,1 equivalentes de HATU y 1,1 equivalentes de ácido D(-)-mandélico en este ejemplo			

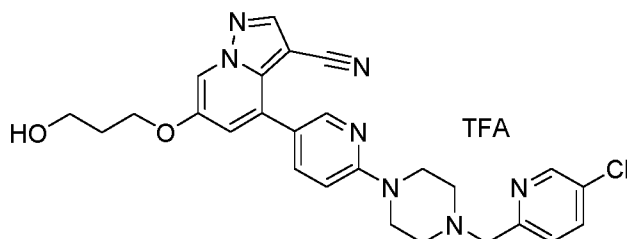
Ejemplo 191



2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperazin-1-carboxamida

Una solución fría (0 °C) de clorhidrato de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P51**; 14 mg, 0,0337 mmol) y DIEA (29,5 µl, 0,169 mmol) en DMA (675 µl) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,14 mg, 0,0354 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, se añadió isobutilamina (12,3 mg, 0,169 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 día a 80 °C antes de la adición de isobutilamina adicional (12 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se purificó directamente por C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (12,8 mg, rendimiento del 64 %). EM (apci) m/z = 477,9 (M+H).

Ejemplo 192



2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

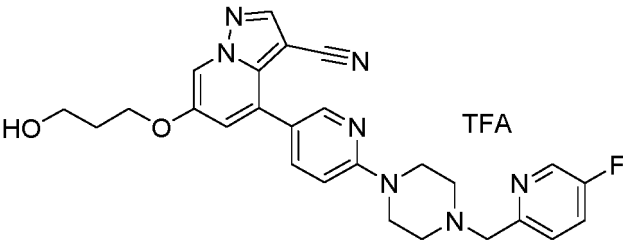
Una mezcla de clorhidrato de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P51**; 12,1 mg, 0,0292 mmol), 5-cloropicolinaldehído (8,26 mg, 0,0583 mmol) y NaBH(AcO)₃ (18,5 mg, 0,0875 mmol) en DCE (583 µl) se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/ agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (17,1 mg, rendimiento al 95 %). EM (apci) m/z = 504,2 (M+H).

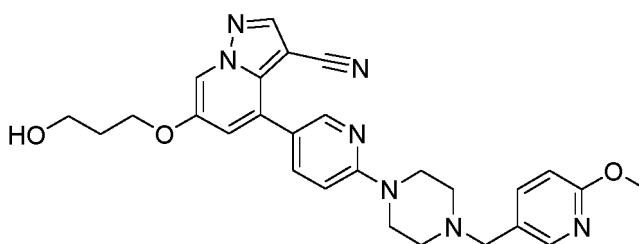
Los compuestos en la Tabla R se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 192**, reemplazando 5-cloropicolinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

Tabla R

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
193		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

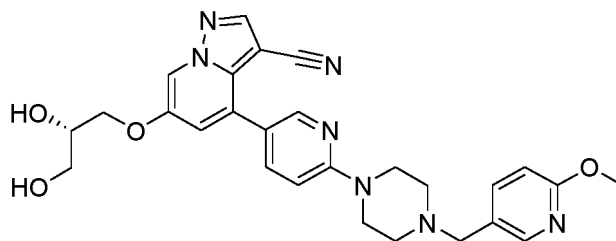
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
194		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(3-hidroxipropoxi) pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	488,2 (M+H)

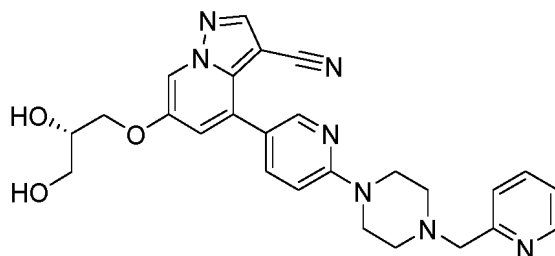
Ejemplo 195**6-(3-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Etapa 1: Preparación de 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P24**: 28 mg, 0,0634 mmol), (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (14,5 µl, 0,0793 mmol) y K₂CO_{3(s)} (26,3 mg, 0,190 mmol) en DMF (317 µl) se agitó 1 día a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (420 mg, rendimiento del 49 %). EM (apci) m/z = 614,9 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(3-hidroxi propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (35 mg, 0,0570 mmol) en THF (1,14 ml) se trató con TBAF (114 µl, 0,114 mmol), se agitó durante 1 d a 60 °C. La mezcla resultante se purificó directamente primero por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/ agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) después por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (8,8 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) m/z = 499,8 (M+H).

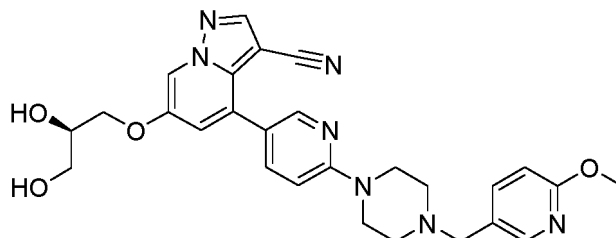
Ejemplo 196**(S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

Una mezcla de diclorhidrato de (S)-6-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P52**; 20 mg, 0,0507 mmol) en DCE (507 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (6,95 mg, 0,0507 mmol) y NaBH(AcO)₃ (32,2 mg, 0,152 mmol) y después, se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Ejemplo 197

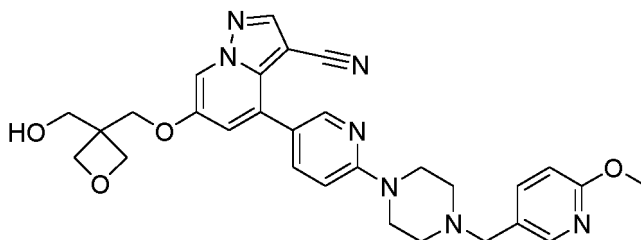
(S)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

5 El compuesto del título (1,2 mg, rendimiento del 5%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 196**, reemplazando 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído con picolinaldehído (2 equivalentes). EM (apci) m/z = 486,2 (M+H).

Ejemplo 198

10 (R)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

15 El compuesto del título (5,1 mg, rendimiento del 30%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 196**, reemplazando diclorhidrato de (S)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P52**) con diclorhidrato de (R)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P53**) y usando 2 equivalentes de 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído. EM (apci) m/z = 516,2 (M+H).

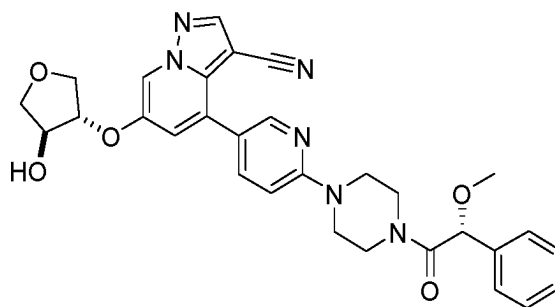
Ejemplo 199

6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

20 Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P24**: 39 mg, 0,088 mmol), [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol(48,0 mg, 0,265 mmol) y K₂CO_{3(s)} (61,0 mg, 0,442 mmol) en DMF (883 µl) se agitó 1 hora a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente gradual de EtOAc al 0-100 % en hexanos seguido de EtOAc con MeOH al 10 % como eluyentes) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 542,3 (M+H).

25

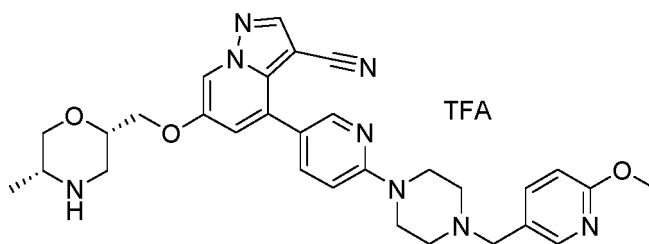
Ejemplo 200



6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)-4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de 6-(((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)oxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P54**; 19 mg, 0,043 mmol), ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (7,49 mg, 0,0450 mmol) y DIEA (26,2 µl, 0,150 mmol) en DCM (429 µl) se trató con HATU (17,9 mg, 0,0472 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) y después, por cromatografía sobre sílice (DCM al 0-20 %/MeOH/NH₄OH como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 13 %). EM (apci) m/z = 555,2 (M+H).

Ejemplo 201

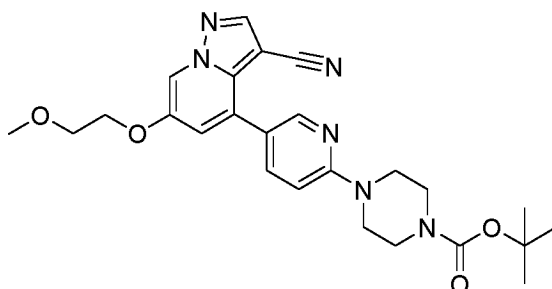


2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2S,5R)-5-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (2S,5R)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-hidroxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P24**; 15 mg, 0,0340 mmol), (2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (12,6 mg, 0,0408 mmol) y K₂CO_{3(s)} (4,70 mg, 0,0340 mmol) en DMF (1 ml) se agitó 1 día a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna ultrarrápida equilibrada con hexanos y eluyendo con DCM al 0-100 %/hexanos, después MeOH al 0-20 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 36 %). EM (apci) m/z = 656,2 (M+H).

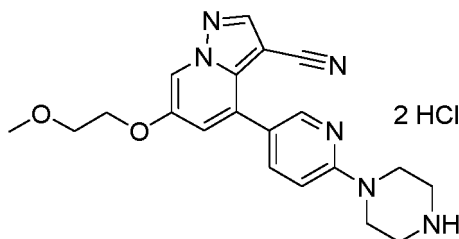
Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(((2S,5R)-5-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (2S,5R)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5-metilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,012 mmol) en DCM (611 µl) se trató con TFA (47 µl, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y después, se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (3,3 mg, rendimiento del 40 %). EM (apci) m/z = 554,8 (M+H).

Ejemplo 202

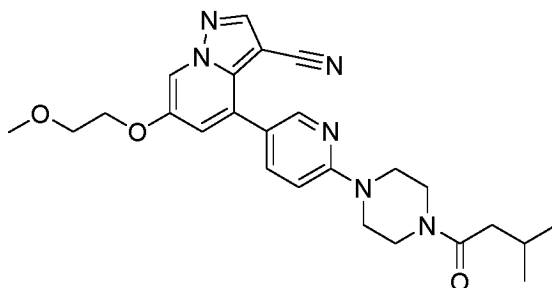


4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

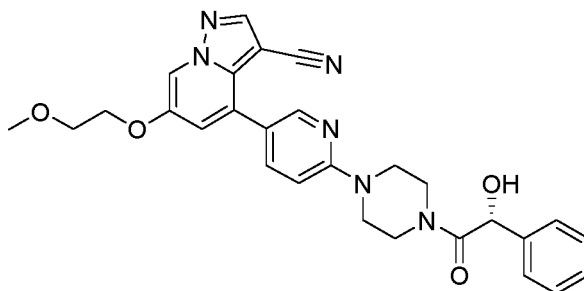
Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P3**; 400 mg, 0,951 mmol) en DMF (8 ml) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (4,70 mg, 0,0340 mmol) y una solución de 1-bromo-2-metoxietano (264 mg, 1,90 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 19 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (345 mg, rendimiento del 76 %). EM (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Ejemplo 20310 diclorhidrato de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 202**; 343 mg, 0,717 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y MeOH y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (322 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 379,2 (M+H).

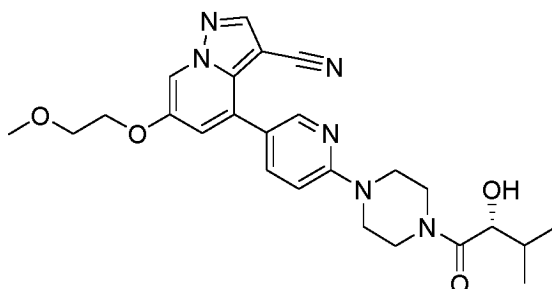
Ejemplo 2046-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P55**; 20,1 mg, 0,0531 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con DIEA (37,0 µl, 0,212 mmol) y cloruro de isovalerilo (7,77 µl, 0,0637 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa C18 (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (22,0 mg, rendimiento del 90%). EM (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Ejemplo 205(R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P54**; 20,8 mg, 0,0550 mmol) en DCM (429 μ l) se trató secuencialmente con ácido D-(-)-mandélico (10 mg, 0,0660 mmol), HATU (25,1 mg, 0,0660 mmol) y DIEA (38,3 μ l, 0,220 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,6 mg, rendimiento del 66%). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,69-8,68 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,76 (dd, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 6,92-6,90 (d, 1H), 5,74-5,72 (d, 1H), 5,48-5,46 (d, 1H), 4,42-4,22 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,65-3,20 (m, 11H).

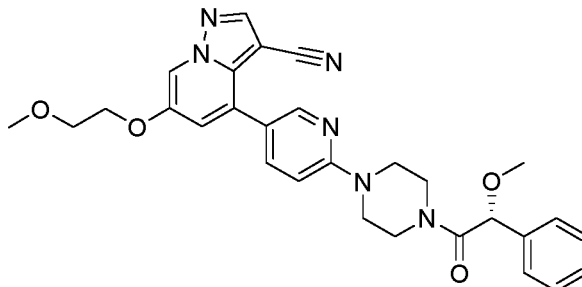
Ejemplo 206



(R)-4-(6-(4-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (21,1 mg, rendimiento del 81 %) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 205**, reemplazando ácido D-(-)-mandélico con ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico. EM (apci) m/z = 479,2 (M+H).

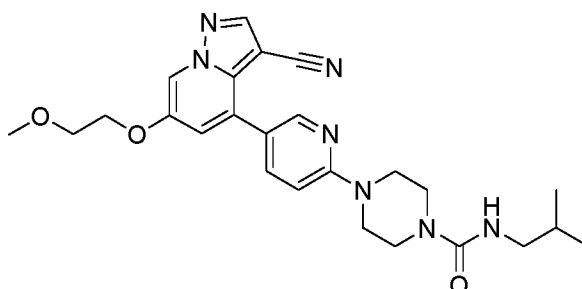
Ejemplo 207



(R)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 203**; 9,7 mg, 0,021 mmol) en DCM (300 μ l) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (5,4 mg, 0,032 mmol), DIEA (15 μ l, 0,086 mmol) y HATU (12 mg, 0,032 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 10-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título impuro (15 mg). Este material se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (agua al 5-95 %-ACN como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7,0 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).

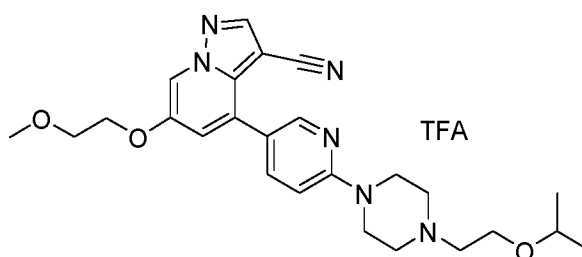
Ejemplo 208



4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamida

Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P54**; 24,7 mg, 0,0653 mmol) en DMA (1,3 ml) se trató secuencialmente con DIEA (114 μ l, 0,653 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (15,8 mg, 0,0783 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió isobutilamina (32,4 μ l, 0,326 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se repartió entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos resultantes se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,2 mg, rendimiento del 33%). EM (apci) m/z = 478,3 (M+H).

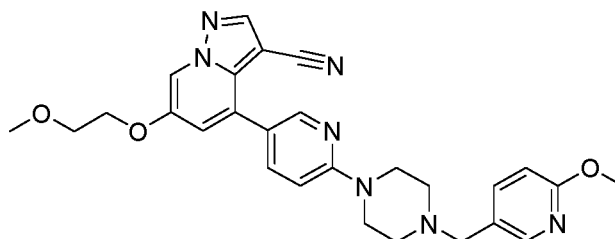
Ejemplo 209



2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P54**; 15 mg, 0,0396 mmol) en DMF (400 μ l) se trató secuencialmente con DIEA (27,7 μ l, 0,159 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (20 μ l, 0,119 mmol) y se agitó durante 3 días a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se aclaró con ACN (0,6 ml) antes de la purificación por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA (16,4 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) m/z = 465,2 (M+H).

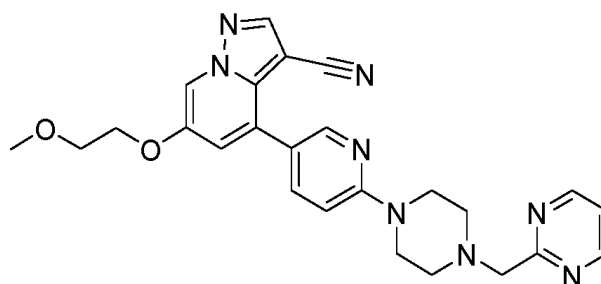
Ejemplo 210



6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P54**; 14,3 mg, 0,0378 mmol) en DCE (400 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (10,4 mg, 0,0756 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (24 mg, 0,113 mmol) y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15,6 mg, rendimiento del 83 %). EM (apci) m/z = 500,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d a, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (s a, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (m, 4H).

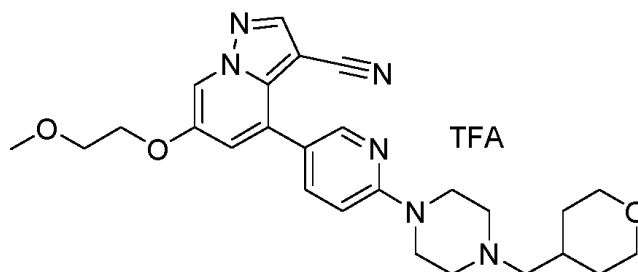
Ejemplo 211



6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-ilmetil)perazin-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

5 El compuesto del título se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 210**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con pirimidin-2-carbaldehído, usando $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado en lugar de agua en el tratamiento, y acetona al 25-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente en la purificación para proporcionar limpiamente el compuesto del título (16,6 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) $m/z = 471,2$ (M+H).

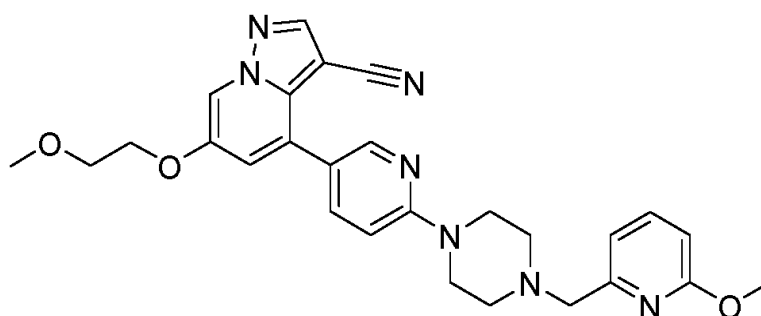
Ejemplo 212



10 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

15 El compuesto del título se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 210**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído, usando $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 1 M en lugar de agua en el tratamiento, y purificación por cromatografía C18 de fase inversa con ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (17,9 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) $m/z = 477,2$ (M+H).

Ejemplo 213



6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

20 Una solución de diclorhidrato de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 203**; 9,8 mg, 0,0217 mmol) en DCE (300 μl) se trató secuencialmente con 6-metoxipicolinaldehído (5,22 μl , 0,434 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (13,8 mg, 0,0651 mmol), y después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con MeOH (0,5 ml) y se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 10-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10,2 mg, rendimiento del 94 %). EM (apci) $m/z = 500,3$ (M+H).

25 Los compuestos en la Tabla S se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 213**, reemplazando 6-metoxipicolinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

Tabla S

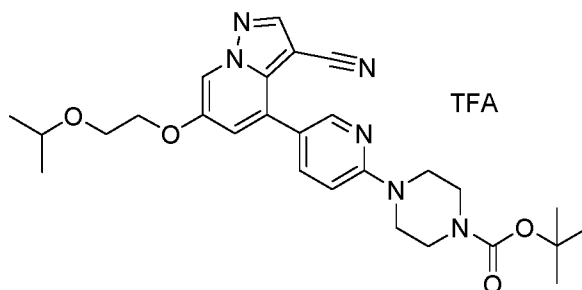
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
214		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
215		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-(piridin-3-ilmetil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
216		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	488,2 (M+H)
217		4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	504,2 (M+H)
218		4-(6-(4-((6-cloropiridin-3-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	504,2 (M+H)
219		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-3-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
220		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((2-metilpiridin-4-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,3 (M+H)
221		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
222		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-2-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,3 (M+H)
223		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
224		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-3-il)metil) piperazin-1-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
225		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	488,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
226		4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	504,2 (M+H)
227		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,3 (M+H)
228		6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)
229		4-(6-(4-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,3 (M+H)

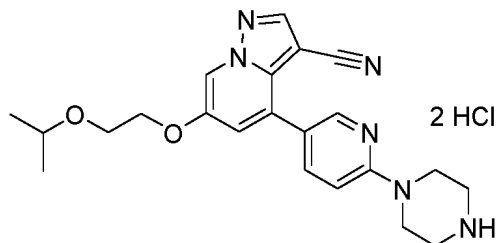
Ejemplo 230

2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(2-isopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P3**; 200 mg, 0,476 mmol) en DMF (5 ml) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (131 mg, 0,951 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (16 µl, 0,951 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc®, aclarando

con ACN. El filtrado se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como la sal 2,2,2-trifluoroacetato (75,5 mg, rendimiento del 26 %). EM (apci) m/z = 507,2 (M+H).

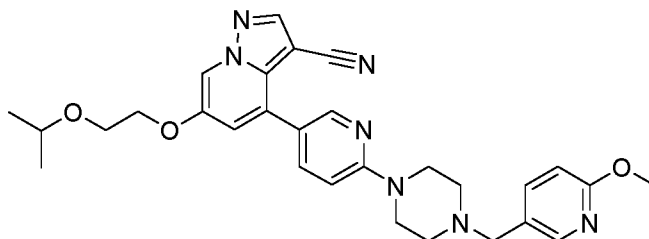
Ejemplo 231



diclorhidrato de 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-(3-ciano-6-(2-isopropoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 230; 74 mg, 0,119 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se sometió a azeotropía con Et₂O (3 x 5 ml), para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal diclorhidrato (54,7 mg, rendimiento del 96 %). EM (apci) m/z = 407,2 (M+H).

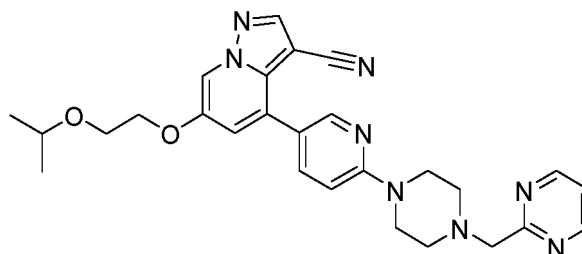
Ejemplo 232



6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 231; 11,5 mg, 0,0240 mmol) en DCE (400 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (6,58 mg, 0,0480 mmol) y NaBH(AcO)₃ (15,3 mg, 0,0720 mmol). Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se introdujeron 6-metoxinicotinaldehído (5 mg) y NaBH(AcO)₃ (10 mg) adicionales. La mezcla se agitó durante 39 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 25-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9,6 mg, rendimiento del 76%). EM (apci) m/z = 528,2 (M+H).

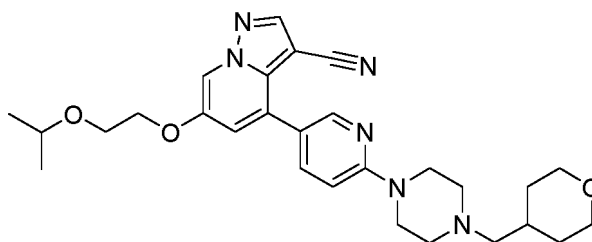
Ejemplo 233



6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se describe para el Ejemplo 232, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con pirimidin-2-carbaldehído, usando NaHCO_{3(ac.)} saturado en lugar de agua en el tratamiento, y acetona al 25-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente en la purificación para proporcionar limpiamente el compuesto del título (11,8 mg, rendimiento del 76%). EM (apci) m/z = 499,2 (M+H).

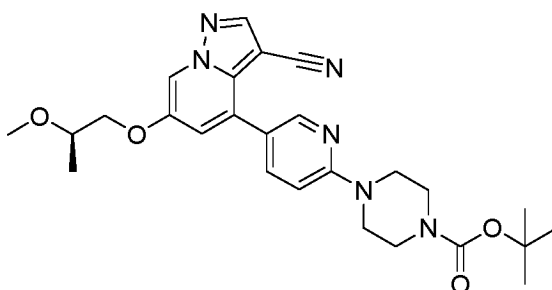
Ejemplo 234



6-(2-isopropoxietoxi)-4-(6-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

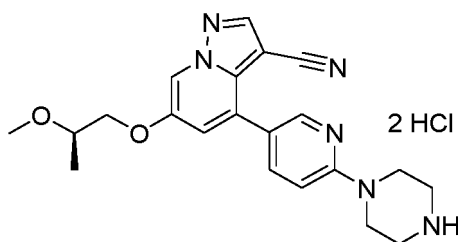
- 5 El compuesto del título se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 232**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído, usando $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado en lugar de agua en el tratamiento, y acetona al 25-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente en la purificación para proporcionar el compuesto del título limpiamente (11,8 mg, rendimiento del 75 %). EM (apci) $m/z = 505,2$ (M+H).

Ejemplo 235



- 10 (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- Una solución fría (0 °C) de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 116**; 120 mg, 0,251 mmol) en DMF (2,5 ml) se trató con $\text{NaH}_{(\text{s})}$ (18,1 mg, 0,752 mmol) y se agitó durante 25 min a 0 °C, antes de la adición de yodometano (47,04 μl , 0,752 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se interrumpió con la adición de MeOH (0,5 ml), y después se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (102,2 mg, rendimiento del 83 %). EM (apci) $m/z = 493,3$ (M+H).
- 15

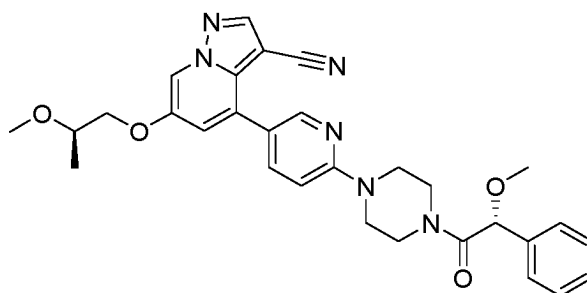
Ejemplo 236



- 20 diclorhidrato de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de (R)-4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 235**; 74 mg, 0,119 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal diclorhidrato (86,7 mg, rendimiento del 91 %). EM (apci) $m/z = 393,2$ (M+H).
- 25

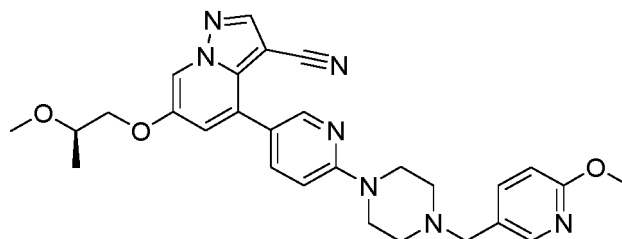
Ejemplo 237



4-(6-4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 236**; 10,0 mg, 0,0215 mmol) en DCM (300 µl) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (5,36 mg, 0,0322 mmol), DIEA (15 µl, 0,086 mmol) y HATU (12,3 mg, 0,0322 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 10-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10,4 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 541,2 (M+H).

Ejemplo 238



(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de (R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 236**; 9,4 mg, 0,020 mmol) en DCE (300 µl) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,5 mg, 0,040 mmol) y NaBH(AcO)₃ (13 mg, 0,061 mmol) y después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con MeOH (500 µl) y se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 10-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9,3 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 514,3 (M+H).

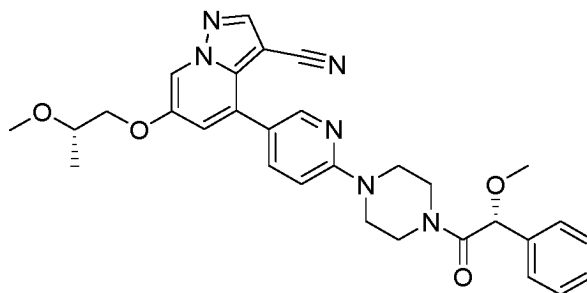
Los compuestos en la Tabla T se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 238**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM y las duraciones de reacción se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la purificación cromatográfica usando un eluyente de gradiente apropiado.

Tabla T

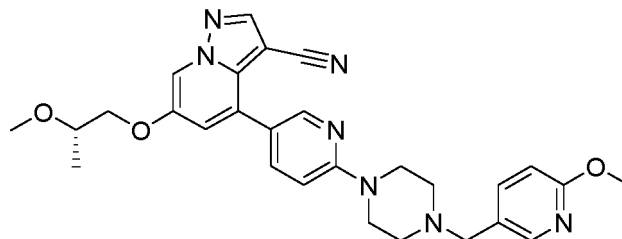
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
239		(R)-4-(6-4-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	518,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
240		(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,2 (M+H)
241		(R)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((5-metilpiridin-2-il) metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,2 (M+H)

Ejemplo 242**4-(6-(4-((R)-2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

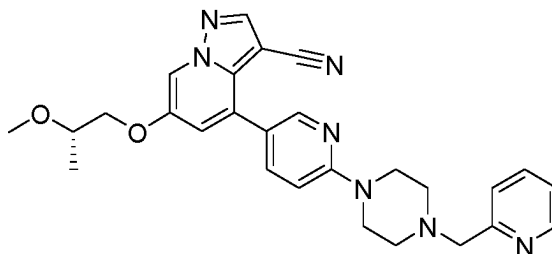
- 5 Una solución de diclorhidrato de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P56**; 10,4 mg, 0,0223 mmol) en DCM (300 µl) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético (5,57 mg, 0,0335 mmol), DIEA (15,6 µl, 0,0894 mmol) y HATU (12,7 mg, 0,0335 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 10-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título impuro. El material impuro se sometió a una segunda cromatografía, C18 de fase inversa (ACN al 5-95 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,6 mg, rendimiento del 13 %). EM (apci) m/z = 541,3 (M+H).
- 10

Ejemplo 243**(S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo**

- 15 Una solución de diclorhidrato de (S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P56**; 21 mg, 0,036 mmol) en DCE (400 µl) se trató secuencialmente con 6-

metoxinicotinaldehído (9,9 mg, 0,072 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (23 mg, 0,11 mmol) y después se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci) $m/z = 514,2$ (M+H).

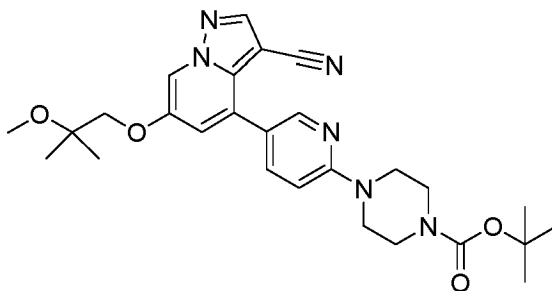
5 Ejemplo 244



(S)-6-(2-metoxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 243**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con picolinaldehído para proporcionar el compuesto del título limpiamente (8,2 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) $m/z = 484,2$ (M+H).

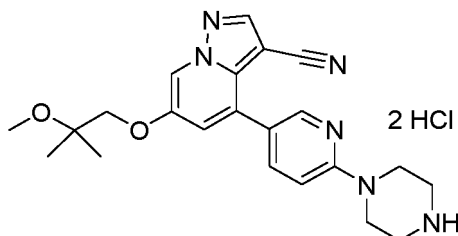
Ejemplo 245



4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución fría (0 °C) de 4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 152**; 68 mg, 0,138 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con $\text{NaH}_{(s)}$ (9,94 mg, 0,414 mmol) y se agitó durante 25 min a 0 °C, antes de introducir yodometano (25,9 μl , 0,414 mmol). La mezcla de reacción se agitó 90 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con la adición de MeOH (500 μl), y después se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (52,5 mg, rendimiento del 75 %). EM (apci) $m/z = 507,3$ (M+H).

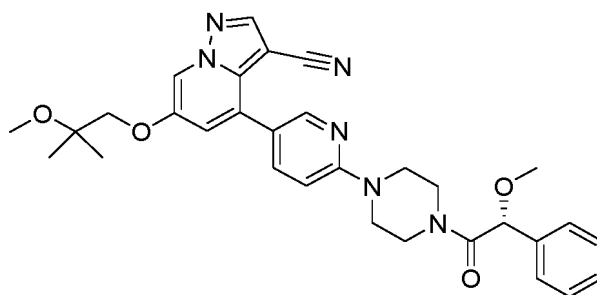
Ejemplo 246



diclorhidrato de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 245**; 67 mg, 0,132 mmol) en DCM (2 ml) se trató con HCl 5-6 M en iPrOH (4 ml, 20,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título como la sal diclorhidrato (63,5 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 407,2$ (M+H).

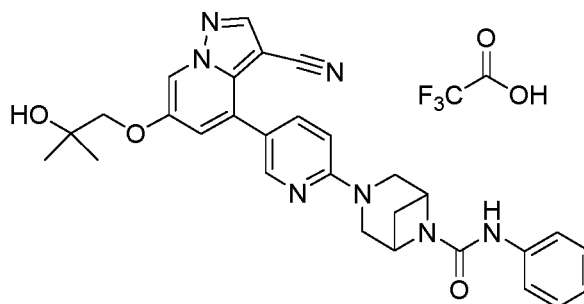
Ejemplo 247



(R)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-metoxi-2-fenilacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 246**; 10,4 mg, 0,0217 mmol) en DCM (300 μ l) se trató secuencialmente con ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético ((5,41 mg, 0,0325 mmol), DIEA (15,1 μ l, 0,0868 mmol) y HATU (12,4 mg, 0,0325 mmol). Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (acetona al 0-100 %/hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (11,9 mg, rendimiento del 99%). EM (apci) m/z = 555,3 (M+H).

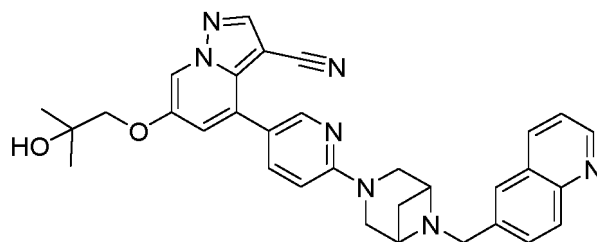
Ejemplo 248



2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida

A una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio **P43**, 0,030 g, 0,063 mmol) en DMA (0,75 ml) se le añadió trietilamina (0,044 ml, 0,31 mmol) seguido de isocianatobenceno (9 mg, 0,075 mmol) a temperatura ambiente. Después de durante una noche agitándose, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Después de la separación de fase, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó usando Gilson Prep HPLC (ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,019 g, rendimiento del 48,0 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,41 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 1,60-1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 6H). EM (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Ejemplo 249

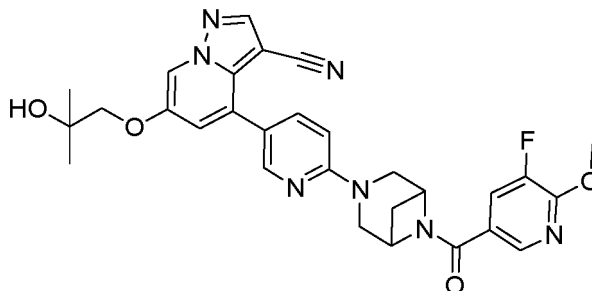


6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(quinolin-6-ilmetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

A una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio **P43**, 25 mg, 0,0524 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 ml) se le añadió quinolin-6-carbaldehído (8,23 mg, 0,0524 mmol) seguido de triacetoxihidrobórato sódico (33,3 mg, 0,157 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas de agitación, la mezcla de reacción se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (usando DCM al 0-100 % en hexanos y después al 0-100 % [MeOH al 20 % con NH₄OH al 2 %] en DCM como el eluyente de gradiente) para producir el compuesto del título (14,8 mg, rendimiento del 51,8 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,76 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,96-7,99 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,77-6,80 (d, 1H), 3,83-3,92 (m, 8H), 3,59-3,64 (d, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 1,69-1,72 (d, 1H), 1,33 (s, 6H). EM (apci) m/z = 546,3 (M+H).

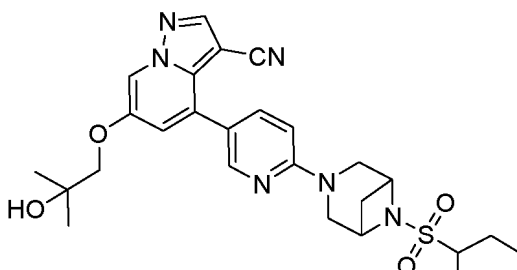
Ejemplo 250



4-(6-(5-fluoro-6-metoxinicotinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

A una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio **P43**, 25 mg, 0,05237 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (11,7 mg, 0,069 mmol), HATU (23,9 mg, 0,063 mmol) y DIEA (36 µl, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante dos horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente) para producir el compuesto del título (15,4 mg, rendimiento del 52,8 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,39-8,41 (d, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,25-8,27 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 6,73-6,76 (d, 1H), 4,86-4,95 (m a, 1H), 4,66-4,75 (m a, 1H), 4,18-4,29 (m a, 1H), 3,60-3,77 (m, 3H), 2,91-2,99 (m, 1H), 1,73-1,79 (d, 1H), 1,32 (s, 6H). EM (apci) m/z = 558,2 (M+H).

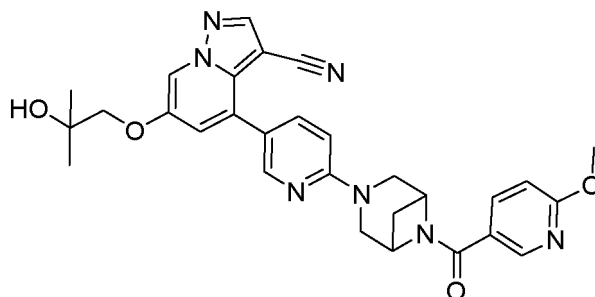
Ejemplo 251



4-(6-(sec-butilsulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

A una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio **P43**, 0,0278 g, 0,0582 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió trietilamina (0,032 ml, 0,233 mmol) seguido de cloruro de sec-butilsulfonyl (10,0 mg, 0,064 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora la mezcla de reacción se trató con trietilamina (15,8 µl, 0,116 mmol) y cloruro de sec-butilsulfonyl (20,0 mg, 0,128 mmol) adicionales y se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 17 h. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa Gilson (agua al 5-95 %/ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Después, las fracciones deseadas se combinaron y se repartieron entre 4:1 de DCM:IPA y NaHCO₃ acuoso, saturado. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,5 mg, rendimiento del 23,3 %). EM (apci) m/z = 525,2 (M+H).

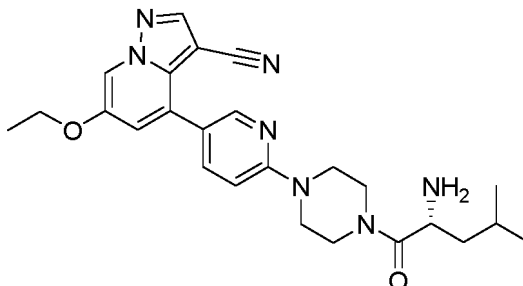
Ejemplo 252



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotiniloil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

A una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio P43, 0,6 g, 1,26 mmol) en DCM (25 ml) se le añadieron ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (0,231 g, 1,51 mmol), HATU (0,573 g, 1,51 mmol) y DIEA (0,876 ml, 5,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después, se añadió DIEA adicional (0,220 ml, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml). Después de la separación de fase, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (usando EtOAc al 0-10 %/MeOH como el eluyente de gradiente). El producto aislado se disolvió en DCM (10 ml), se trató con carbón activado, se filtró a través de Celite® y se aclaró con DCM. El filtrado se concentró al vacío para producir el producto del título. (470 mg, rendimiento del 69,3 %) RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,60-8,65 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,28-8,31 (d, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,65-6,69 (d, 1H), 4,84-4,94 (m a, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,51-4,63 (m a, 1H), 4,04-4,20 (m a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,42-3,53 (m a, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,18 (s, 6H). EM (apci) m/z = 540,2 (M+H).

Ejemplo 253

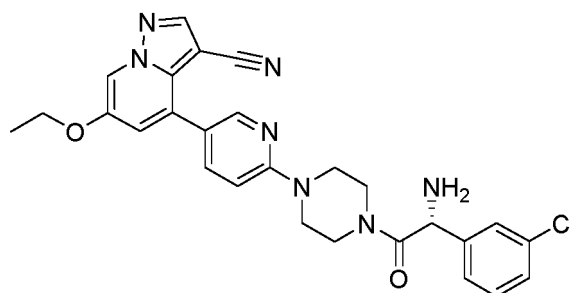


4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentán-2-il)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P74**; 64 mg, 0,184 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con HATU (138 mg, 0,36 mmol), (*tert*-butoxicarbonil)-D-leucina (42,5 mg, 0,184 mmol) y DIEA (192 µl, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después, se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (39 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) m/z = 562,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentán-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 39 mg, 0,069 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar limpiamente el compuesto del título. (25 mg, rendimiento del 78 %). EM (apci) m/z = 462,3 (M+H).

Ejemplo 254

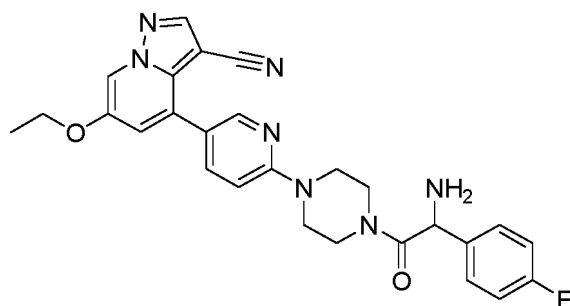


(R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-(1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P73**; 261,9 mg, 0,7517 mmol) en DMF (7,5 ml) se trató con ácido 2 (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-clorofenil)acético (429,6 mg, 1,503 mmol) y HATU (571,6 mg, 1,503 mmol), después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, después se extrajo con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la etapa 2 sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo asumido). EM (apci) m/z = 616,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Se disolvió (R)-(1-(3-clorofenil)-2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (Etapa 1; 0,7517 mmol) en 1:1 de DCM:TFA (7,5 ml), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-90 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se diluyeron con 4:1 de DCM:iPrOH y se extrajeron con NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo requirió una purificación adicional por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 1-30 %-MeOH con NH₄OH al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (110,4 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Ejemplo 255

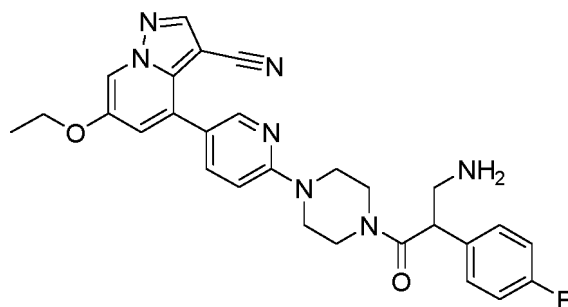


4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P73**; 53 mg, 0,15 mmol), ácido (R)-N(R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (41 mg, 0,15 mmol) y HATU (174 mg, 0,46 mmol) en DCM (761 µl) se trató con DIEA (106 µl, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-10 %-MeOH como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (la racemización ocurrió bajo estas condiciones) (87 mg, rendimiento del 95 %). EM (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (2-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 87 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,45 ml) se trató con TFA (112 µl). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando CHCl₃ al 0-10 %-MeOH como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos, después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título asumiendo un rendimiento cuantitativo. EM (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Ejemplo 256

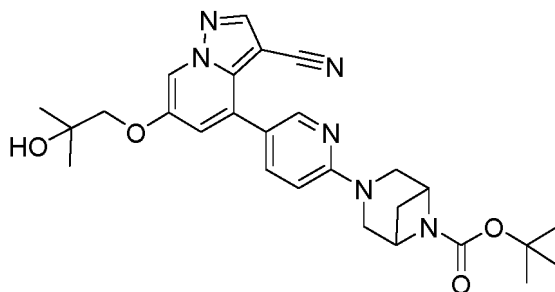


4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (3-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P73**; 42 mg, 0,12 mmol), ácido 3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-2-(4-fluorofenil)propanoico (34 mg, 0,12 mmol) y HATU (138 mg, 0,36 mmol) en DCM (603 μ l) se trató con DIEA (42 μ l, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después, se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0-1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y después se trituraron con Hexanos para proporcionar limpiamente el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 57 %). EM (apci) m/z = 514,3 (M-Boc).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (3-(4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 42 mg, 0,068 mmol) en DCM (684 μ l) se trató con TFA (53 μ l), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0-1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, después se trituraron con Hexanos para proporcionar limpiamente el compuesto del título (35, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 514,2 (M+H).

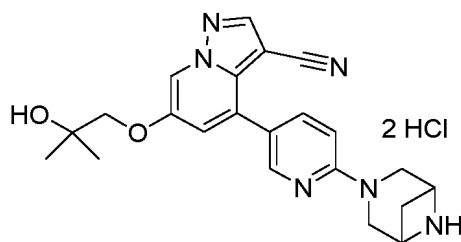
Ejemplo 257



3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 1,70 g, 8,55 mmol), éster *tert*-butilico del ácido 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (1,70 g, 8,55 mmol) y $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (7,88 g, 57,0 mmol) en DMSO (7 ml) se agitó 12 h a 90 °C. La suspensión espesa resultante se diluyó con DMSO adicional (2 ml) y se agitó durante 12 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla acuosa se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{MgSO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 30-80 %/Hexanos como el sistema eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,87 g, rendimiento del 100 %). EM (apci) m/z = 505,2 (M+H).

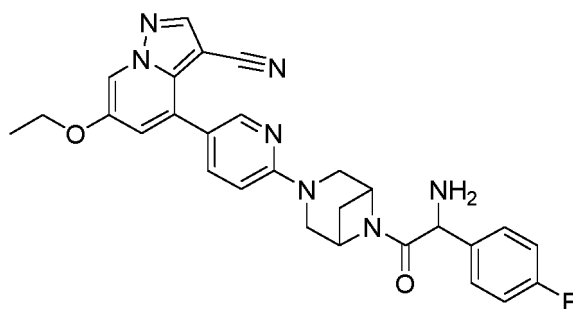
Ejemplo 258



diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 257**; 3,05 g, 6,04 mmol) en DCM (20 ml) se trató con HCl 4 N en dioxanos (15,1 ml, 60,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. Se diluyó con DCM y tolueno, y después, se sonicó antes de concentrarse al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal diclorhidrato (2,44 g, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Ejemplo 259

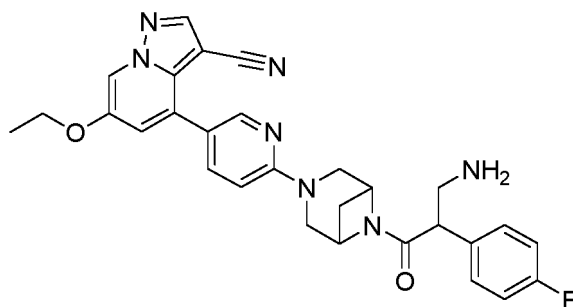


4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (2-(3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P75**; 30 mg, 0,083 mmol), ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (22 mg, 0,083 mmol) y HATU (95 mg, 0,25 mmol) en DCM (416 μ l) se trató con DIEA (58 μ l, 0,33 mmol), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se filtró al vacío. Los sólidos recogidos se disolvieron en DCM, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (la racemización ocurrió bajo estas condiciones) (15 mg, rendimiento del 29 %). EM (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (2-(3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (Etapa 1; 15 mg, 0,025 mmol) en DCM (245 μ l) se trató con TFA (19 μ l), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0-1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos, después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2 mg, rendimiento del 16 %). EM (apci) m/z = 512,2 (M+H).

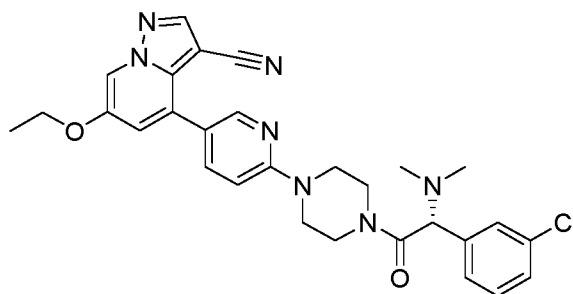
Ejemplo 260



4-(6-(6-(3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó y se purificó usando un procedimiento similar de dos etapas descrito en el **Ejemplo 259**, reemplazando ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético con ácido 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoico, y usando menos DIEA (2 equiv.) en la etapa 1. La trituración con hexanos en la etapa final proporcionó el compuesto del título (34 mg, rendimiento global del 69 %). EM (apci) $m/z = 526,2$ (M+H).

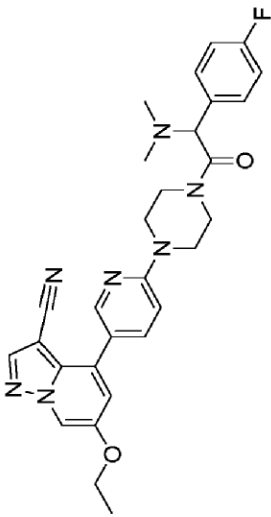
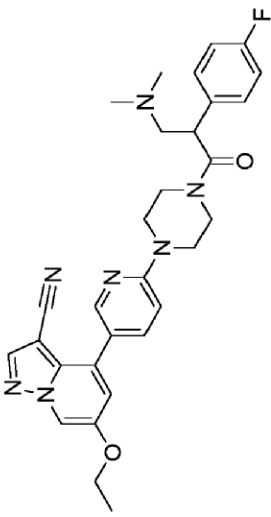
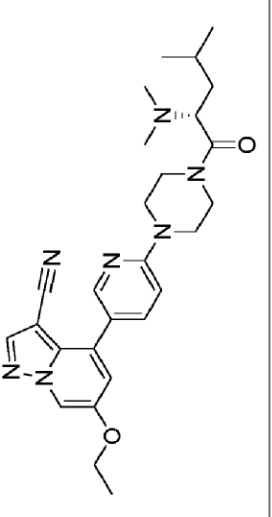
Ejemplo 261



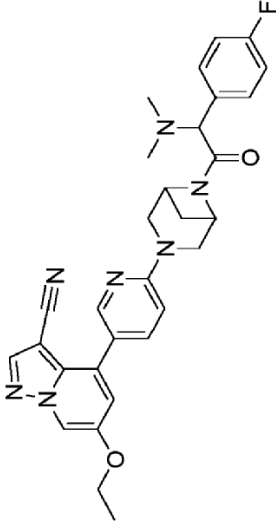
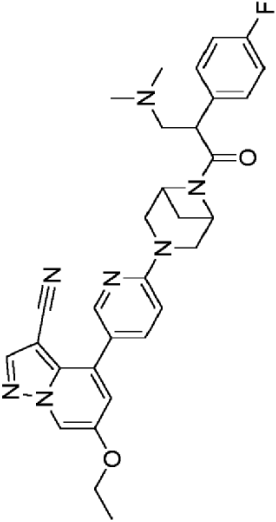
(R)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 254**; 56,8 mg, 0,110 mmol) en 1:1 de DCM:MeOH (1,1 ml) se trató secuencialmente con formaldehído (82,7 μ l, 1,10 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (117 mg, 0,550 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se extrajeron con 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (47,8 mg, rendimiento del 80 %). EM (apci) $m/z = 544,3$ (M+H).
- 20 Los compuestos en la Tabla U se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la síntesis del **Ejemplo 261**, reemplazando (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con el ejemplo de amina apropiado enumerado en la tabla. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, ya que tales duraciones de reacción (y la necesidad de cantidades de reactivo suplementario) se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron después de una purificación cromatográfica utilizando un eluyente en gradiente apropiado. Cuando se indicó (*), y cuando las condiciones cromatográficas no dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título, se omitió el tratamiento básico secundario después de la purificación cromatográfica, utilizada en el **Ejemplo 261**.
- 25

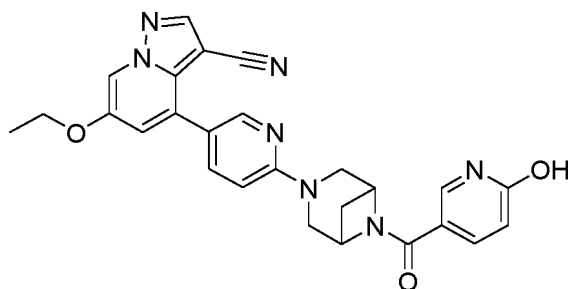
Tabla U

Ej. n.º	Amina usada	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
262	Ej. 255		4-(6-(4-(2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	528,30 (M+H)
263	Ex.256		4-(6-(4-(3-(4-fluorofenil)propanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	542,30 (M+H)
264	Ej. 264		4-(6-(4-(dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	490,30 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Amina usada	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
265	Ej. 259		4-(6-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540.2 (M+H)
266	Ej. 260		4-(6-(3-(3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	554.2 (M+H)

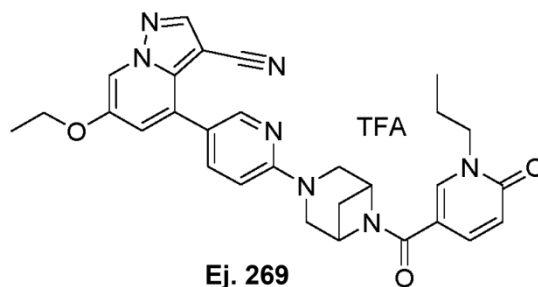
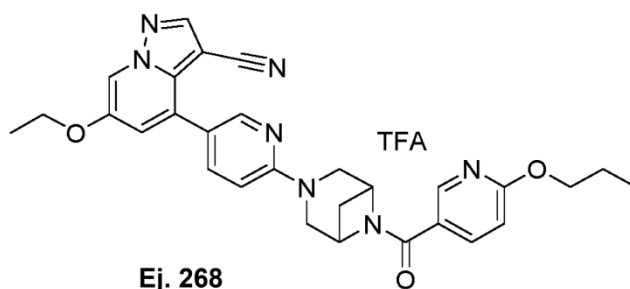
* La purificación se realizó mediante cromatografía de fase inversa C18 (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 %) seguido de una segunda cromatografía de sílice (2-5% de MeOH en DCM).

Ejemplo 267

6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un recipiente de presión, una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 0,266 g, 0,941 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(6-hidroxipiridin-3-il)metanona (**Intermedio R**; 0,172 g, 0,385 mmol) y TEA (2,19 ml, 15,7 mmol) se suspendió en DMSO (5 ml). El recipiente se cerró herméticamente, y después la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90 °C. Se introdujo TEA adicional (2 ml) y la reacción se agitó a 100 °C durante 5 d en el recipiente cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con DCM, y se inactivó con NH₄Cl(ac) saturado. La mezcla inactiva se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), y de nuevo por cromatografía sobre sílice (usando 0-25 % ((9:1 de MeOH/NH₄OH) en DCM) como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (117 mg, rendimiento del 63 %). EM (apci) m/z = 482,2 (M+H).

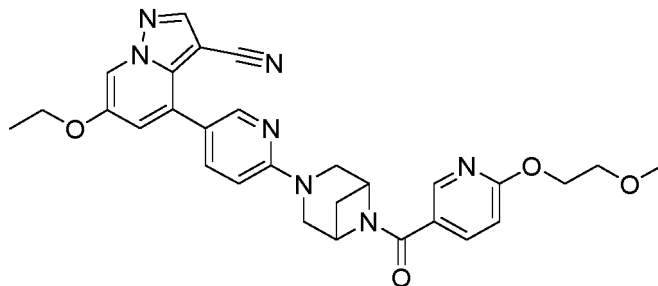
Ejemplo 268: 2,2,2-trifluoroacetato 6-etoxi-4-(6-(6-(6-propoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y **Ejemplo 269:** 2,2,2-trifluoroacetato 6-etoxi-4-(6-(6-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo



Una solución de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 267**; 8 mg, 0,017 mmol) en DMSO (0,4 ml) se trató con NaH (0,6 mg, 0,025 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se trató con 1-yodopropano (17 µl, 0,17 mmol) y se agitó durante una noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NH₄Cl(ac) saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar independientemente los compuestos del título que representan productos de acoplamiento del material de partida tautomérico. **Ejemplo 268:** 2,2,2-trifluoroacetato 6-etoxi-4-(6-(6-(6-propoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (1,2 mg, rendimiento del 14 %). CLEM (apci): Tr = 2,01 min, m/z = 524,2 (M+H). **Ejemplo 269:** 2,2,2-trifluoroacetato de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-

oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (4,8 mg, rendimiento del 55 %). CLEM (apci): Tr = 1,73 min, m/z = 524,2 (M+H).

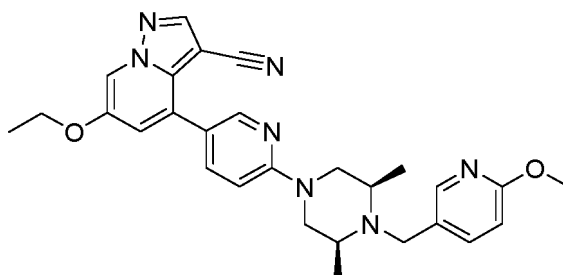
Ejemplo 270



- 5 6-etoxi-4-(6-(6-(6-(2-metoxietoxi)nicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-etoxi-4-(6-(6-(6-hidroxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 267**; 18 mg, 0,037 mmol) en DMSO (0,4 ml) se trató con NaH (1,8 mg, 0,075 mmol) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se trató con 1-bromo-2-metoxietano (40 µl, 0,037 mmol) y se agitó durante una noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NH₄Cl(ac.) saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en fase de sílice (usando MeOH al 0-30 %/EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,5 mg, rendimiento del 12 %). EM (apci) m/z = 540,2 (M+H).

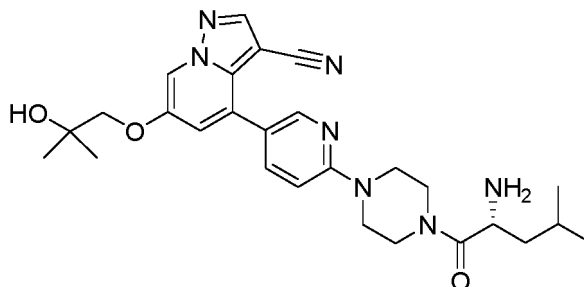
Ejemplo 271



6-etoxi-4-(6-((3S,5R)-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 20 Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 14,6 mg, 0,0518) y bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (2S,6R)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,6-dimetilpiperazina (**Intermedio R17**; 36 mg, 0,078 mmol) y K₂CO_{3(s)} (71,6 mg, 0,518 mmol) en DMSO (104 µl) se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después, se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), y de nuevo por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-20 % en DCM con 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,45 mg, rendimiento del 21 %). EM (apci) m/z = 498,3 (M+H).

Ejemplo 272

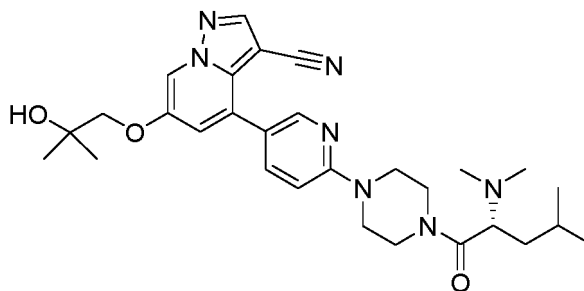


4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de sal bis TFA de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (81 mg, 0,206 mmol) en DCM (6 ml) se trató secuencialmente con (*tert*-butoxicarbonil)-D-leucina (47,7 mg, 0,206 mmol), HATU (94,2 mg, 0,248 mmol) y DIEA (216 μ l, 1,24 mmol), después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó directamente en la siguiente etapa asumiendo rendimiento cuantitativo. EM (apci) m/z = 606,4 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-(1-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1, asumidos 125 mg, 0,21 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la concentración al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 33 % en 2 etapas). EM (apci) m/z = 506,3 (M+H).

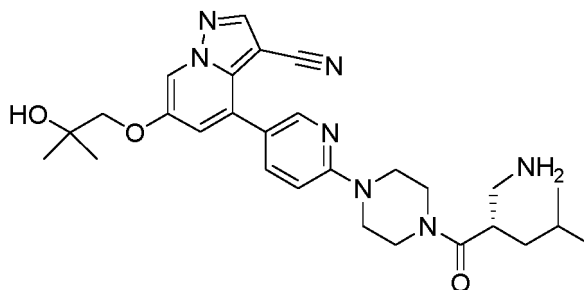
Ejemplo 273



4-(6-(4-(dimetil-D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(6-(4-(D-leucil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (34 mg, 0,067 mmol) y formaldehído (50,1 μ l, 0,672 mmol) en DCM (672 μ l) se trató con NaBH(AcO)₃ (71,3 mg, 0,336 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (31 mg, rendimiento del 86%). EM (apci) m/z = 534,3 (M+H).

Ejemplo 274



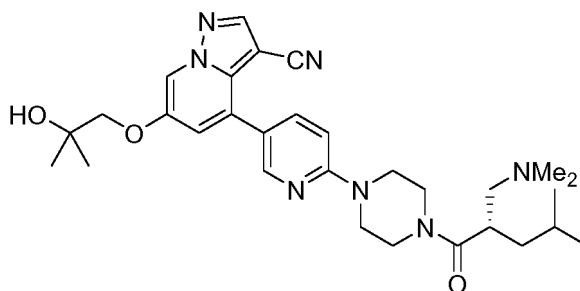
(S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (S)-(2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de clorhidrato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P39**; 52 mg, 0,112 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con HATU (51,0 mg, 0,151 mmol), ácido (S)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-metilpentanoico (30,2 mg, 0,123 mmol) y DIEA (77,9 μ l, 0,447), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones

que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO_3 saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (51 mg, rendimiento del 74 %). EM (apci) $m/z = 620,4$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (S)-(2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpentil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 51 mg, 0,082 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la concentración al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO_3 saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 82%). EM (apci) $m/z = 520,3$ (M+H).

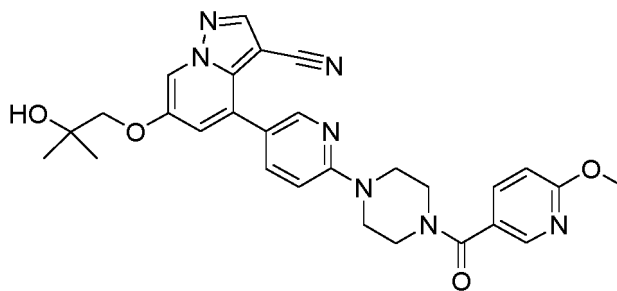
Ejemplo 275



(S)-4-(6-(4-(2-((dimetilamino)metil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de (S)-4-(6-(4-(2-(aminometil)-4-metilpentanoil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (33 mg, 0,0635 mmol) y formaldehído (47,3 μl , 0,635 mmol) en DCM (635 μl) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (67,3 mg, 0,318 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO_3 saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 37%). EM (apci) $m/z = 548,3$ (M+H).

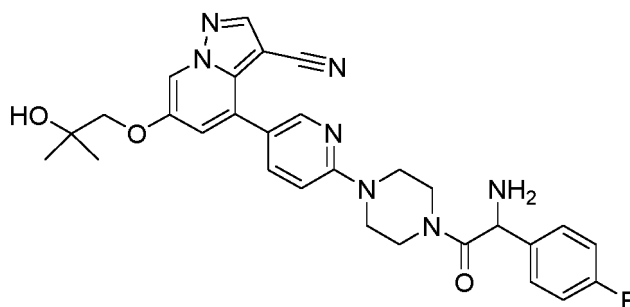
Ejemplo 276



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinilo)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P40**; 25 mg, 0,064 mmol) en DCM (1,3 ml) se trató secuencialmente con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (11,71 mg, 0,07644 mmol), HATU (29,07 mg, 0,07644 mmol) y DIEA (44,38 μl , 0,2548 mmol), después se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 40-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar material semipuro. El material semipuro se sometió a una segunda cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después 0-60 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14,91 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) $m/z = 528,2$ (M+H).

Ejemplo 277

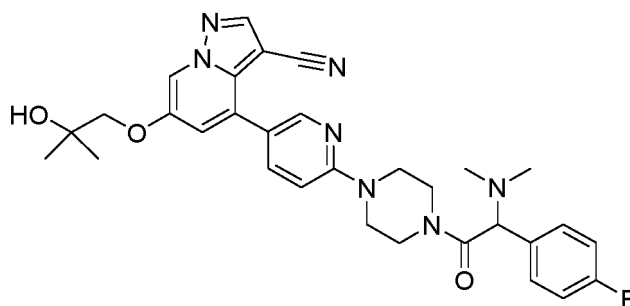


4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de clorhidrato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P39**; 50 mg, 0,12 mmol), ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (31 mg, 0,12 mmol) y HATU (133 mg, 0,35 mmol) en DCM (583 μ l) se trató con DIEA (122 μ l, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío. El filtrado se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían al producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 de DCM:iPrOH, se lavaron con NaHCO_{3(ac.)} saturado y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (61 mg, rendimiento del 81 %). EM (apci) m/z = 644,4 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (2-(4-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 61 mg, 0,095 mmol) en DCM (948 μ l) se trató con TFA (73 μ l), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, después se repartieron entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos y después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (3,4 mg, rendimiento del 7 %). EM (apci) m/z = 544,2 (M+H).

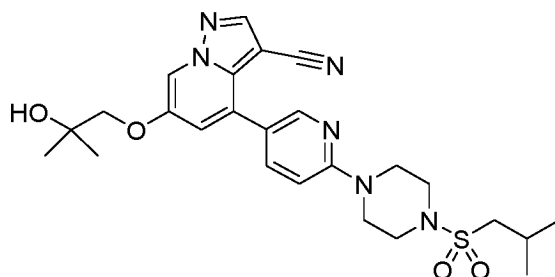
Ejemplo 278



4-(6-(4-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 277**; 30 mg, 0,055 mmol) en DCM (552 μ l) se trató secuencialmente con formaldehído (16,4 μ l, 0,221 mmol) y NaBH(AcO)₃ (58,5 mg, 0,276 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, después se repartieron entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos y después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13,7 mg, rendimiento del 43%). EM (apci) m/z = 572,3 (M+H).

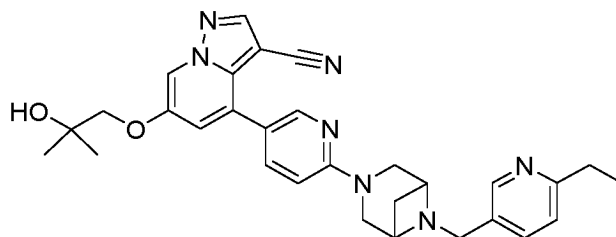
Ejemplo 279



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de clorhidrato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P39**; 24,1 mg, 0,0562 mmol) en DCM (500 μ l) se trató secuencialmente con TEA (38,1 μ l, 0,281 mmol) y cloruro de isobutanosulfonilo (8,07 μ l, 0,0618 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se repartieron entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 de DCM:iPrOH (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14,3 mg, rendimiento del 50 %). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Ejemplo 280



4-(6-(6-((6-etilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 20 mg, 0,042 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató secuencialmente con 6-etilnicotinaldehído (11,33 mg, 0,08379 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (26,64 mg, 0,1257 mmol). Después de agitar 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-20 %/MeOH con 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (18,03 mg, rendimiento del 82 %). EM (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Los compuestos en la Tabla V se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 280**, reemplazando 6-etilnicotinaldehído con el aldehído apropiado y DCM con DCE como el disolvente de reacción. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM. Como tal, la duración de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementario se ajustaron en consecuencia. Cuando se indicó (*) se incluyeron algunas gotas de ácido acético glacal después de la adición del $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$. Los compuestos del título se aislaron después de una purificación cromatográfica utilizando un eluyente en gradiente apropiado. Cuando las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título, la purificación cromatográfica se siguió de un tratamiento básico de la sal. Las condiciones básicas de trabajo incluyeron la división de la sal TFA entre DCM o 1:1 de DCM:MeOH y $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ saturado (y, cuando fuera necesario, extracción adicional con agua y/o salmuera), después separación de extractos orgánicos, secado sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, filtración y concentración al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de base libre.

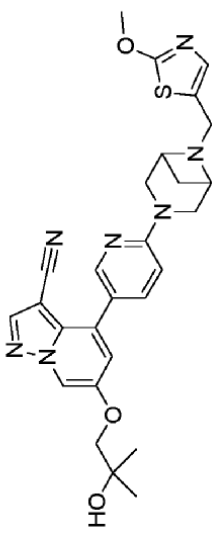
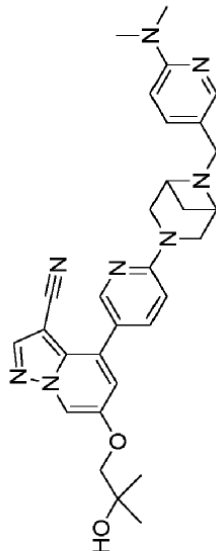
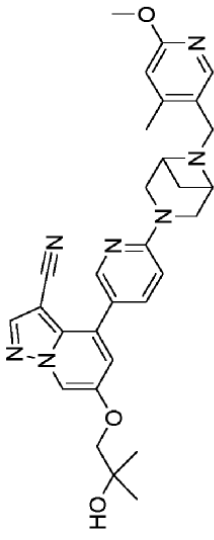
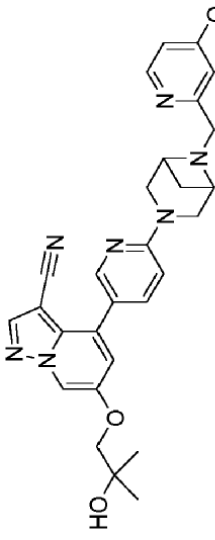
Tabla V

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
281		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxibencil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	525,2 (M+H)
282		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-isopropoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	554,2 (M+H)
283		4-(6-(6-(6-(terc-butil)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	552,4 (M+H)
284		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,2 (M+H)

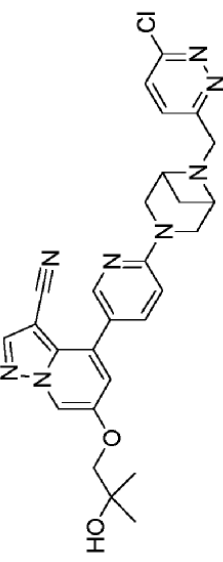
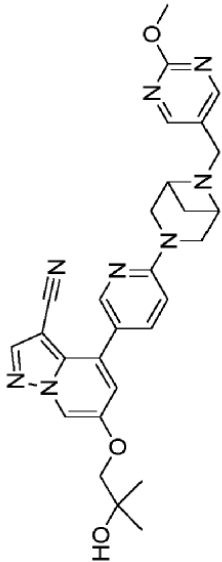
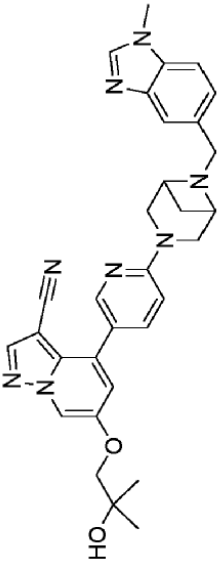
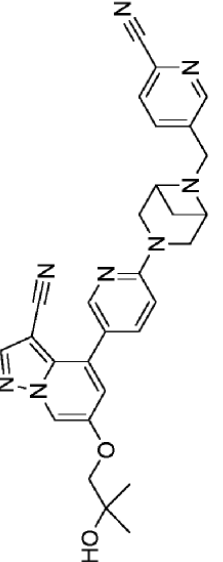
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
285		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il) metil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,3 (M+H)
286		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	594,2 (M+H)
287		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((6-(piridin-3-ilmetil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	496,2 (M+H)
288		6-(2-hidroxi-2-metil propoxi)-4-(6-((5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)

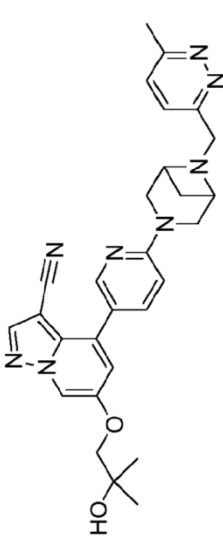
(continuación)

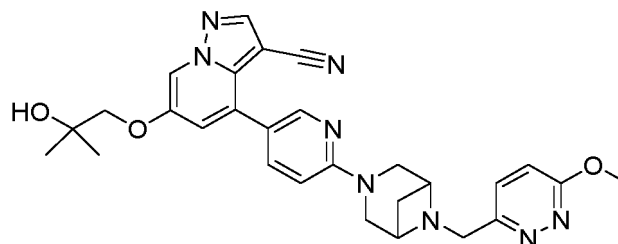
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
289		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metoxitiazol-5-il)metil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	532,2 (M+H)
290		4-(6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	539,25 (M+H)
291		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,3 (M+H)
292		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	544,3 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
293		4-(6-(6-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,2 (M+H)
294		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,25 (M+H)
295		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	549,3 (M+H)
296		4-(6-(6-((6-cianopiridin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	521,15 (M+H)

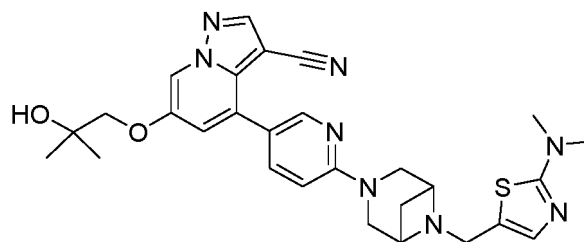
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
297		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,3 (M+H)

Ejemplo 298

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 4-(6-(6-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 293**; 56,2 mg, 0,106 mmol) en MeOH (0,5 ml) se trató con NaOMe al 30 % en peso (98,3 µl, 0,529 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 50-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-20 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (49,38 mg, rendimiento del 89 %). EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ejemplo 299

- 15 4-(6-(6-((2-(dimetilamino)tiazol-5-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

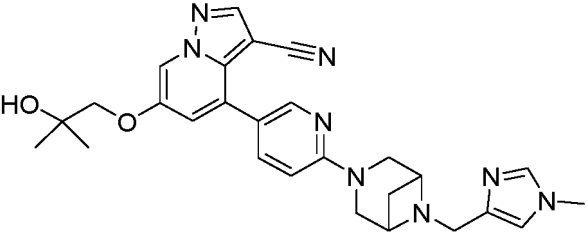
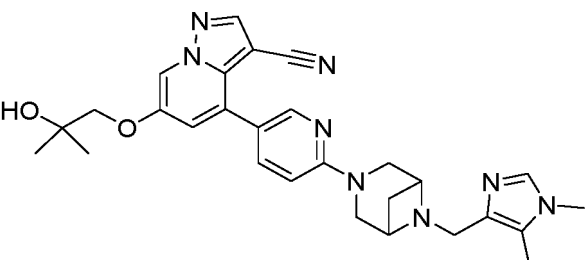
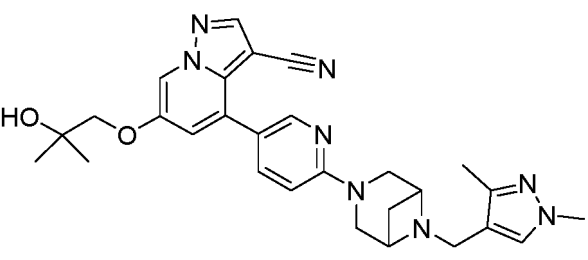
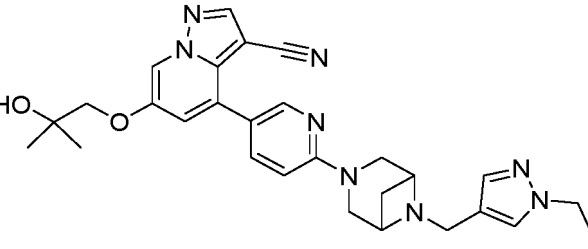
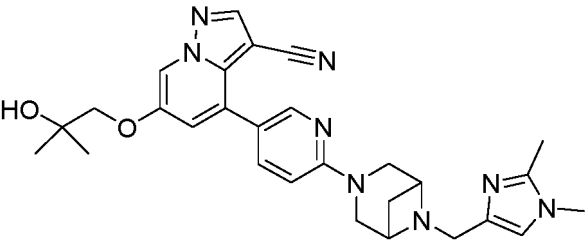
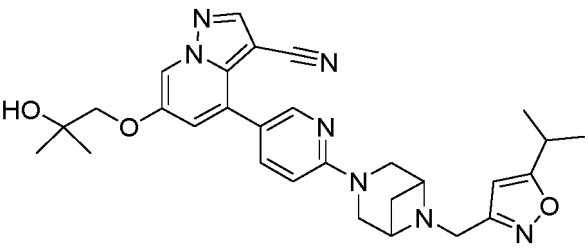
- Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 52,8 mg, 0,111 mmol) y 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehído (86,38 mg, 0,5530 mmol) en DCE (0,5 ml) se trató con NaBH(AcO)₃ (140,6 mg, 0,6636 mmol). Después de agitar 7 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con agua, después se secó sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-50 %/MeOH como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (54,2 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 545,2 (M+H).

- Los compuestos en la Tabla **W** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 299**, reemplazando el 2-(dimetilamino)tiazol-5-carbaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM. Como tal, la duración de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementario se ajustaron en consecuencia. Cuando se indicó (*) se omitió el tratamiento acuoso antes de la cromatografía. Los compuestos del título se aislaron después de una purificación cromatográfica utilizando un eluyente en gradiente apropiado. Cuando las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título, la purificación cromatográfica se siguió de un tratamiento básico. Las condiciones básicas de tratamiento implicaron la disolución de la sal TFA en DCM que contiene TEA (1 ml), extracción con agua, luego separación de extractos orgánicos y concentración a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de base libre.

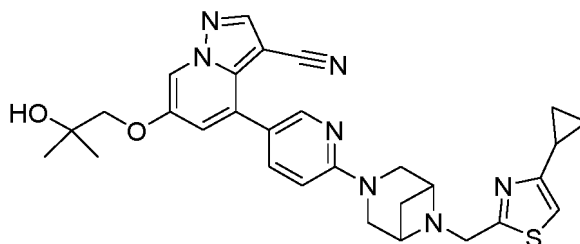
Tabla W

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
300		4-(6-(6-((1,2,3-tiadiazol-4-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,1 (M+H)
301		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	527,25 (M+H)
302		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tiazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,1 (M+H)
303		4-(6-(6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
304		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)
305		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
306		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)
307		4-(6-6-((1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
308		4-(6-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
309		4-(6-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)
310		4-(6-6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	513,25 (M+H)
311		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-6-((5-isopropilisoxazol-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	528,2 (M+H)

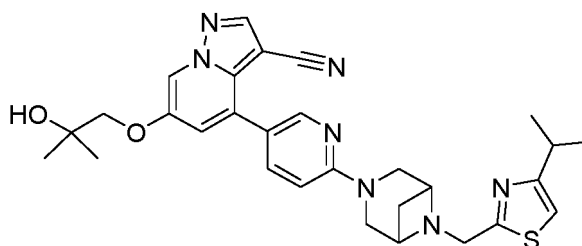
Ejemplo 312



4-(6-((4-ciclopropiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 52 mg, 0,109 mmol) y 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehído (17,5 μ l, 0,114 mmol) en DCE (1,09 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCE (1 ml) y se trató con 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehído (67 μ l, 0,43 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol) adicionales. La mezcla se agitó durante un adicional de 1,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), y después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) proporcionando el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se diluyó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado, después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (28,7 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci) m/z = 542,3 (M+H).

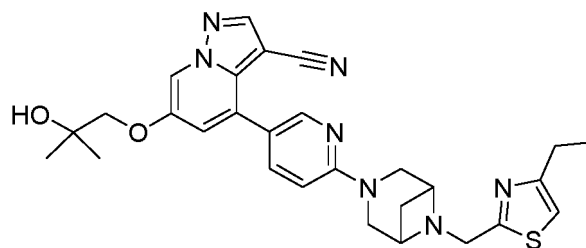
Ejemplo 313



- 20 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((4-isopropiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 52 mg, 0,109 mmol) y 4-isopropil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (16,9 μ l, 0,109 mmol) en DCE (1,09 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCE (1 ml), y se trató con 4-ciclopropil-tiazol-2-carbaldehído (67 μ l, 0,43 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (69,3 mg, 0,327 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 1,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) proporcionando el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se diluyó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado, después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (27,8 mg, rendimiento del 45%). EM (apci) m/z = 544,3 (M+H).

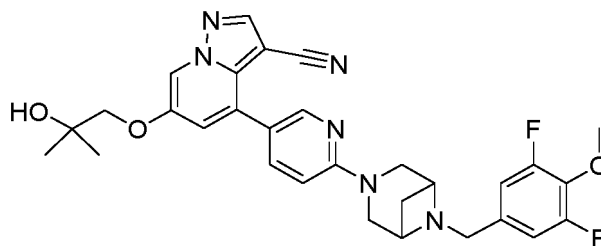
Ejemplo 314



4-(6-((4-etiltiazol-2-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 52 mg, 0,109 mmol) y 4-etil-2-tiazolcarboxaldehído (46,1 μ l, 0,327 mmol) en DCE (1,09 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (139 mg, 0,654 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) proporcionando el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se diluyó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado, después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (15,8 mg, rendimiento del 27%). EM (apci) m/z = 530,3 (M+H).

Ejemplo 315



4-(6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 22 mg, 0,046 mmol) en DCE (230 μ l) se trató secuencialmente con 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (7,932 mg, 0,04608 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (29,3 mg, 0,138 mmol). Después de agitar 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/ MeOH al 20 %)/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (13,9 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 561,2 (M+H).

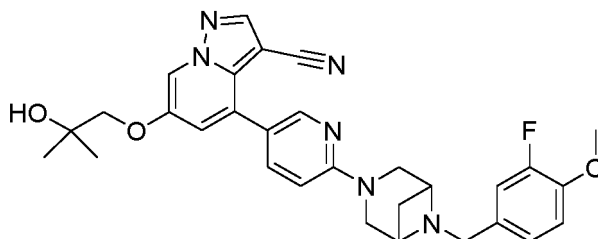
Los compuestos en la Tabla X se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 315**, reemplazando el 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM. Como tal la duración de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementario se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron después de una purificación cromatográfica utilizando un eluyente en gradiente apropiado. Cuando las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal TFA del compuesto del título, la cromatografía se siguió de un tratamiento básico. Las condiciones básicas de tratamiento implicaron la disolución de la sal TFA en MeOH (1 ml), filtración a través de resina básica (estratosferas MP- HCO_3 , 100 mg), se enjuagó con MeOH hasta que no haya producto por UV, concentración del filtrado al vacío y posterior sometimiento a azeotropía de agua residual con Et_2O para proporcionar limpiamente el compuesto del título en forma de base libre.

Tabla X

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
316		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((2-metilpiridin-4-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
317		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	564,2 (M+H)
318		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((5-metilpirazin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,25 (M+H)
319		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	540,3 (M+H)
320		4-(6-((1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	485,2 (M+H)
321		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
322		4-(6-(6-((1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)

Ejemplo 323

4-(6-(6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

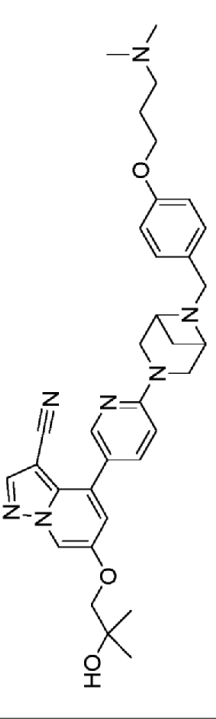
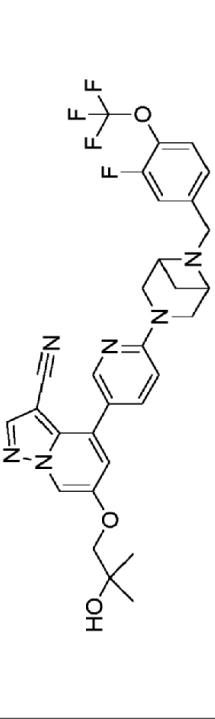
- 5 Una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 32,2 mg, 0,0675 mmol) en DCM (675 µl) y DIEA (29,4 µl, 0,169 mmol) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, después se trató secuencialmente con 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (20,8 mg, 0,135 mmol) y NaBH(AcO)₃ (42,9 mg, 0,202 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de jeringa (0,45 µm), enjuagando con DCM hasta que no se detectó material activo UV adicional en el enjuague DCM. Los enjuagues
- 10 DCM combinados se purificaron por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en hexano y después 0-100 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como eluyente gradiente como eluyente gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22,3 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) m/z = 543,2 (M+H).

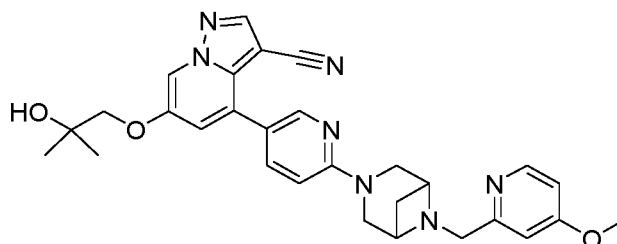
- 15 Los compuestos en la Tabla Y se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 323**, reemplazando el 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, y como tal las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron después de una filtración a través de un filtro de jeringa y una purificación cromatográfica utilizando un eluyente de gradiente apropiado.

Tabla Y

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
324		4-(6-(3-cloro-4-metoxibencil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	559,2 (M+H)
325		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	579,2 (M+H)
326		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxi-2-metilbencil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	539,2 (M+H)
327		4-(6-(6-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)-4-metoxibencil)-3,6-diazabencilo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	605,3 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
328		4-(6-(4-(3-(di metilamino)propoxi)encil)-3,6-diazabicio[3,1,1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	596,3 (M+H)
329		4-(6-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil)-3,6-diazabicio[3,1,1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	597,2 (M+H)

Ejemplo 330

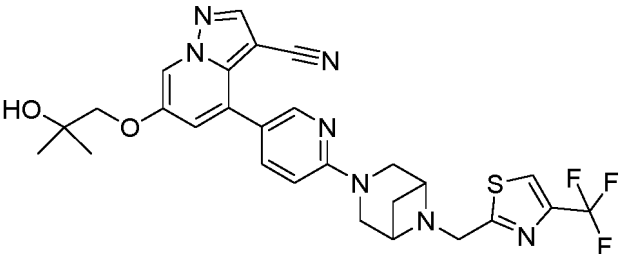
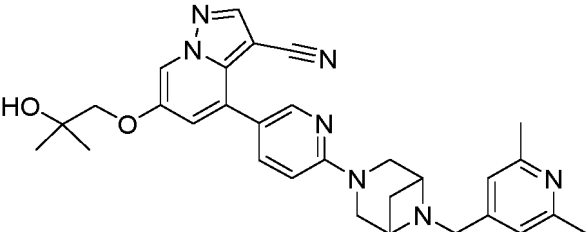
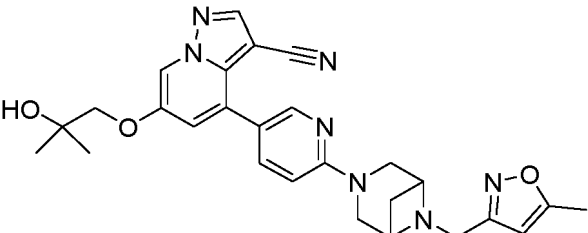
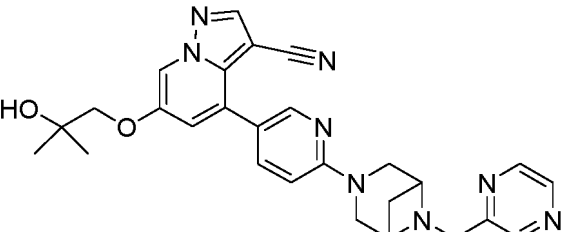
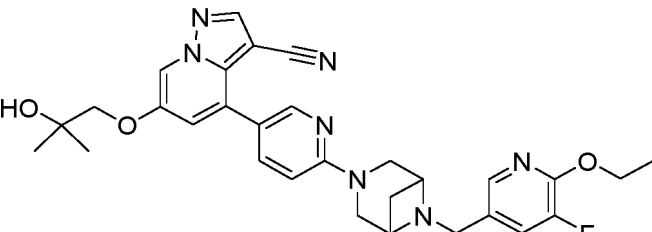
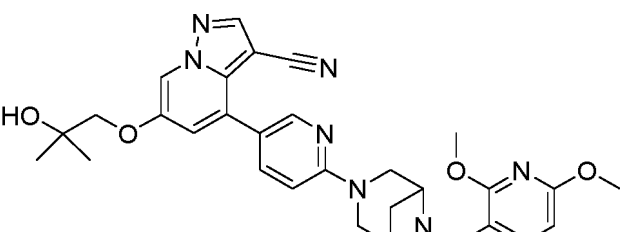
6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 30,1 mg, 0,0631 mmol) y DIEA (27,5 μ l, 0,158 mmol) en DCM (631 μ l) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató secuencialmente con 4-metoxipicolinaldehído (8,65 mg, 0,0631 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (26,7 mg, 0,126 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con una cantidad mínima de DCM, después, se añadió gota a gota MeOH hasta que la mezcla se volvió homogénea. La solución de DCM/MeOH se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexano, después 0-100 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (27,2 mg, rendimiento del 82 %). EM (apci) m/z = 526,2 (M+H).
- 10
- 15 Los compuestos en la Tabla **Z** se prepararon y se trataron usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 330**, reemplazando el 4-metoxipicolinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, y como tal las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica directa utilizando un eluyente de gradiente apropiado o cuando se indica (*), la purificación cromatográfica con un eluyente apropiado fue precedida por un tratamiento acuoso de la reacción, que consiste en dilución con DCM, extracción con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado, secado de extractos orgánicos sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, filtración y concentración al vacío.
- 20

Tabla Z

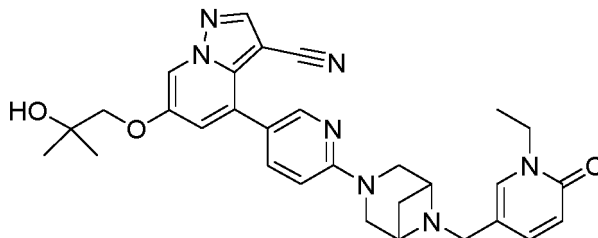
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
331		4-(6-(6-(4-(difluorometoxi) bencil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	561,2 (M+H)
332		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
333		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((4-(trifluorometil) tiazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	570,2 (M+H)
334		4-(6-(6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
335		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
336		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirazin-2-ilmetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	497,2 (M+H)
337		4-(6-(6-((6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	558,3 (M+H)
338		4-(6-(6-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	556,3 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
339		4-(6-(6-((5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	556,3 (M+H)

Ejemplo 340

4-(6-(6-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 50 mg, 0,105 mmol) en DCM (524 µl) y TEA (43,8 µl, 0,314 mmol) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató secuencialmente con 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (23,7 mg, 0,157 mmol) y NaBH(AcO)₃ (44,4 mg, 0,209 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se introdujeron 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído y NaBH(AcO)₃ adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con DCM (1 ml) y se lavó con agua (3 x 1 ml). Los extractos acuosos combinados se extrajeron con DCM (1 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de una frita de PS y se concentraron al vacío para eliminar la mayor parte del disolvente (aprox. 1 ml restante). La solución se diluyó con Heptano (1 ml), para formar una suspensión. La suspensión se filtró al vacío, enjuagándose con heptano adicional (3x1 ml). Los sólidos se recogieron y se secaron al aire para proporcionar el compuesto del título (9,2 mg, rendimiento del 16 %). EM (apci) m/z = 540,3 (M+H).

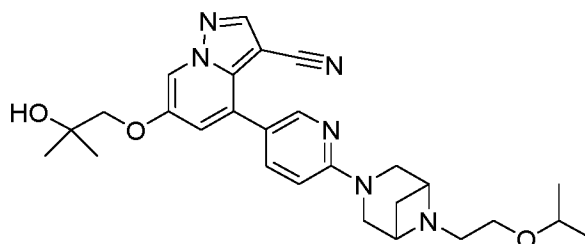
Los compuestos en la Tabla **AA** se prepararon, se trataron y se purificaron usando un procedimiento similar al que se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 340**, reemplazando el 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, y como tal las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron limpiamente después de la filtración usando heptano o MTBE como disolvente de enjuague.

Tabla AA

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
341		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)

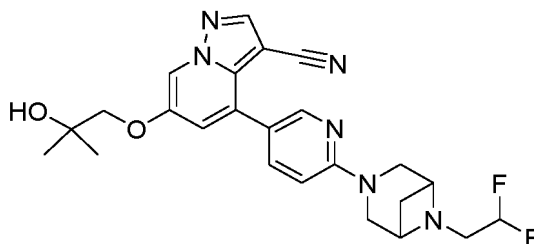
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
342		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)
343		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,2 (M+H)

Ejemplo 344

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-isopropoxietil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) en DMSO (419 µl) se trató con 2-(2-bromoetoxi)propano (21,0 mg, 0,126 mmol) y TEA (28,4 µl, 0,209 mmol). La mezcla resultante se agitó 16 h a 50 °C, después durante un adicional de 16 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexano, después al 0-60 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (6,1 mg, rendimiento del 28 %). EM (apci) m/z = 491,3 (M+H).

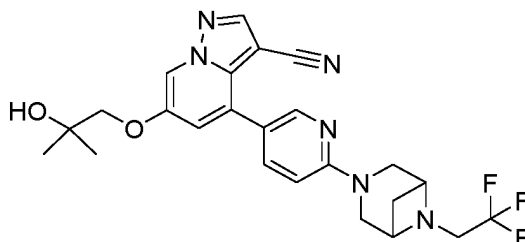
Ejemplo 345

- 15 4-(6-(6-(2,2-difluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 31,3 mg, 0,0656 mmol) en DMF (656 µl) se trató con DIEA (57,1 µl, 0,328 mmol) y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (70,2 mg, 0,328 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O (40 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron al vacío a través de una capa de Celite® 545 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de DCM, y después se añadió gota a gota MeOH para crear una solución homogénea que se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexano, después al 0-100 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (9,1 mg, rendimiento del 30 %). EM (apci) m/z = 469,2 (M+H).

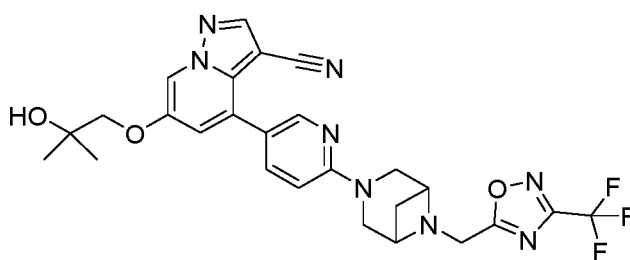
Ejemplo 346



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (17,6 mg, rendimiento del 51 %) se preparó usando un procedimiento similar, tratamiento y purificación al que se ha descrito para el **Ejemplo 345**, reemplazando 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato con triflato de 2,2,2-trifluoroetilo. EM (apci) m/z = 487,2 (M+H).

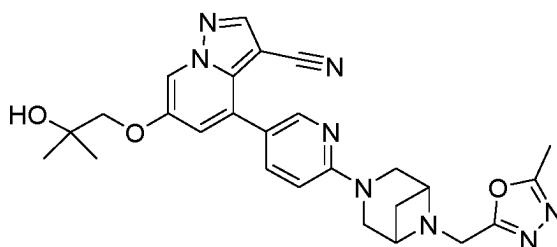
Ejemplo 347



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 33,2 mg, 0,0695 mmol) en DMF (695 µl) se trató con DIEA (60,6 µl, 0,348 mmol), después se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, antes de añadir 5-(clorometil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (64,9 mg, 0,348 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (40 ml), después se extrajo con agua (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_{4(s)} anhidro, se filtraron al vacío a través de una capa de Celite® 545 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexano, después al 0-100 % (2 % NH₄OH/ 20 % MeOH/ 78 % DCM) en DCM como el eluyente de gradiente como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22,2 mg, rendimiento del 58 %). EM (apci) m/z = 555,2 (M+H).

Ejemplo 348

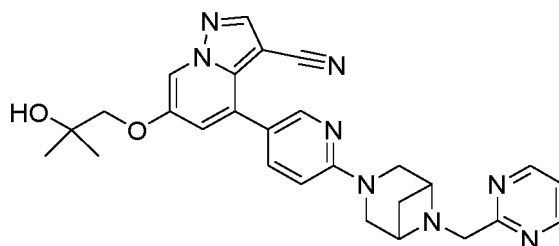


6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) en DMSO (837,9 μ l) se trató con $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (54,60 mg, 0,1676 mmol) y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (5,553 mg, 0,04189 mmol). La mezcla resultante se agitó 16 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (1 ml) y agua (5 ml), y después se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexano, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/ MeOH al 20 %/ DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10,06 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci) m/z = 501,2 (M+H).

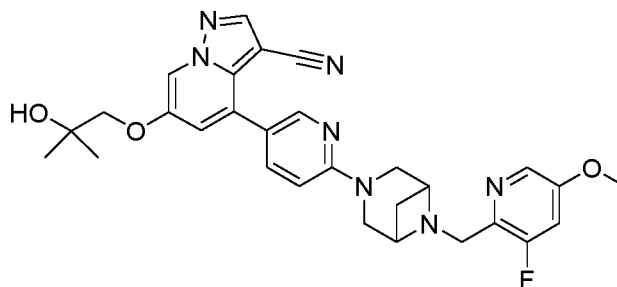
Ejemplo 349



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirimidin-2-ilmetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 40 mg, 0,084 mmol) en DMF (170 μ l) se trató con clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (0,015 g, 0,092 mmol) y TEA (58 μ l, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 °C, después durante un adicional de 16 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 ml) y se agitó vigorosamente. La suspensión resultante se filtró al vacío como una membrana de nailon, enjuagándose los sólidos con agua (2 ml) y Et_2O (2 ml). Después de que el enjuague con agua había pasado a través del filtro, y la capa de Et_2O se había decantado de la parte superior de los sólidos (aprox. 5 min), los sólidos se disolvieron en EtOAc/MeOH y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 66 %). EM (apci) m/z = 497,2 (M+H).

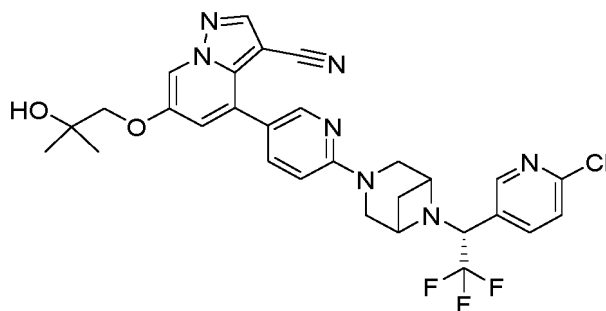
Ejemplo 350



4-(6-(6-((3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 25,2 mg, 0,0528 mmol) y metanosulfonato de (3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)metilo (43,5 mg, 0,185 mmol) en DMSO (500 μ l) se trató con DIEA (46,0 μ l, 0,264 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 °C de temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 de $\text{DCM}:\text{iPrOH}$ y después se extrajeron con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9,5 mg, rendimiento del 33 %). EM (apci) m/z = 544,3 (M+H).

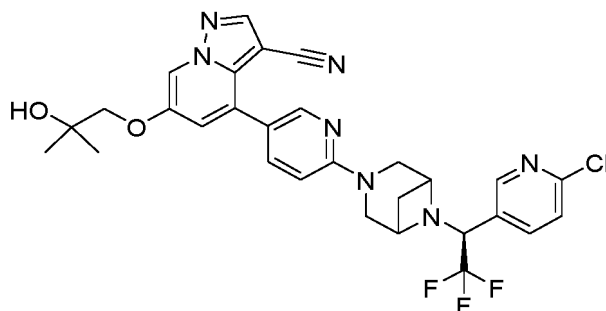
Ejemplo 351



4-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (43,2 mg, 0,204 mmol) y Lutidina (25,1 µl, 0,216 mmol) en ACN (500 µl) se agitó durante 10 min a -42 °C (hielo seco/baño de enfriamiento de ACN). La mezcla fría se trató lentamente con Tf-O-Tf (35,3 µl, 0,210 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -42 °C antes de introducir una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P44**; 50 mg, 0,124 mmol) y DIEA (43,2 µl, 0,358 mmol) en DMA (500 µl). Después de agitarse durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) seguido de una segunda cromatografía sobre sílice (DCM al 0-100 % en hexano, después al 0-60 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 30 %). EM (apci) m/z = 598,2 (M+H).

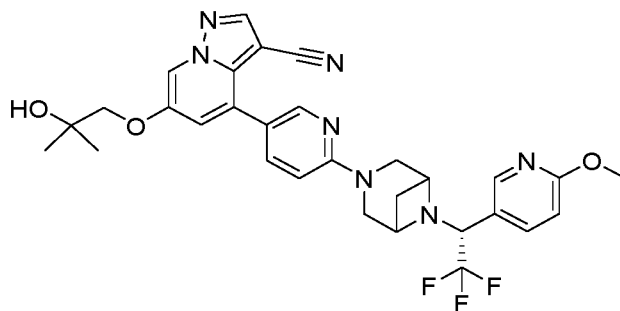
Ejemplo 352



4-(6-((S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (41 mg, rendimiento del 56 %), se trató y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 351**, reemplazando (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol con (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol. EM (apci) m/z = 598,2 (M+H).

Ejemplo 353

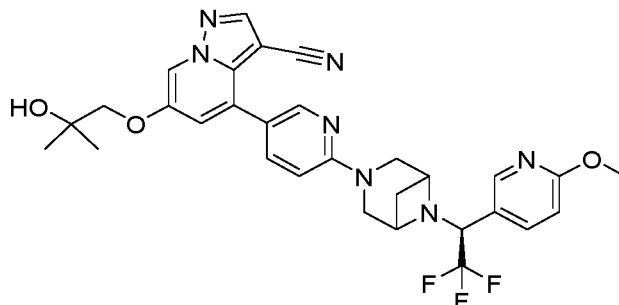


6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 351**; 50 mg, 0,124 mmol) en MeOH (500 µl) se trató con NaOMe al 30 % en peso en MeOH (31,1 µl, 0,167 mmol), después se agitó durante una noche a 70 °C.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexano, después al 0-60 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 91%). EM (apci) m/z = 594,2 (M+H).

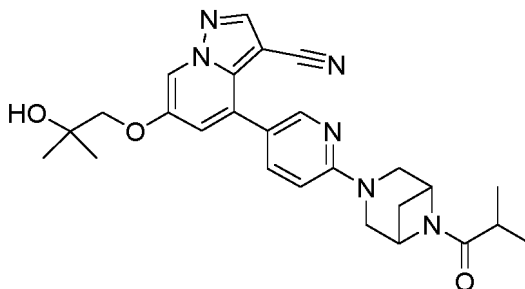
5 Ejemplo 354



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

10 El compuesto del título (7,42 mg, rendimiento del 75 %) se preparó, se trató y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 353**, reemplazando 4-(6-(6-((R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con 4-(6-(6-((S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 352**). EM (apci) m/z = 594,25 (M+H).

Ejemplo 355



15 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-isobutiril-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) y DIEA (36,5 µl, 0,209 mmol) en DCM (209 µl) se trató con cloruro de isobutirilo (4,91 mg, 0,0461 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 50-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-20 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (9,31 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 475,2 (M+H).

20 Los compuestos en la Tabla **BB** se prepararon y se purificaron usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 355**, reemplazando el cloruro de isobutirilo con el cloruro de ácido apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, y como tal las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron mediante una purificación cromatográfica utilizando un eluyente en gradiente apropiado.

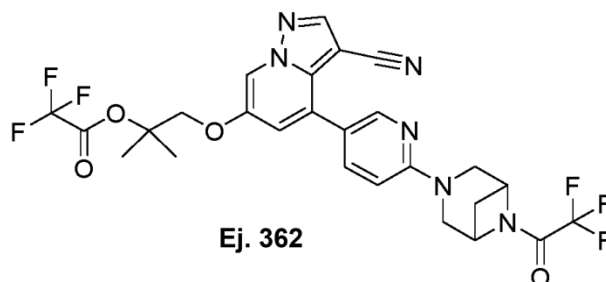
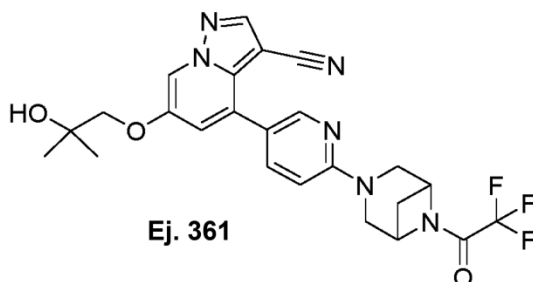
25

Tabla BB

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
356		4-(6-(6-(ciclopropanocarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	473,2 (M+H)
357		4-(6-(6-(ciclobutanocarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	487,2 (M+H)
358		4-(6-(6-(ciclopentanocarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	501,3 (M+H)
359		4-(6-(6-(ciclohexanocarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	515,3 (M+H)
360		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-metilbutanoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	489,3 (M+H)

Ejemplo 361: 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

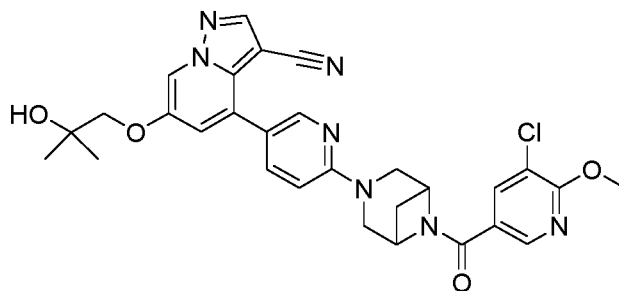
il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y **Ejemplo 362**: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-ciano-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ilo



5

Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 50 mg, 0,105 mmol) en DCM (524 μ l) se trató con TEA (43,8 μ l, 0,314 mmol). La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo, después se trató 2,2,2-trifluoroacético anhídrido (26,4 mg, 0,126 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-90 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar independientemente los compuestos del título que representan productos de mono- y di-acoplamiento del material de partida: **Ejemplo 361**: 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (18,3 mg, rendimiento del 35 %). EM (apci) m/z = 501,2 (M+H). **Ejemplo 362**: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-ciano-4-(6-(6-(2,2,2-trifluoroacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ilo (26,8 mg, rendimiento del 42 %). EM (apci) m/z = 597,2 (M+H).

Ejemplo 363



4-(6-(5-cloro-6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una suspensión de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 50 mg, 0,105 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con ácido 5-cloro-6-metoxinicotínico (9,82 mg, 0,0524 mmol), HATU (23,9 mg, 0,0628 mmol) y DIEA (36,5 μ l, 0,209 mmol). se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 50-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-20 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (18,3 mg, rendimiento del 61 %). EM (apci) m/z = 574,2 (M+H).

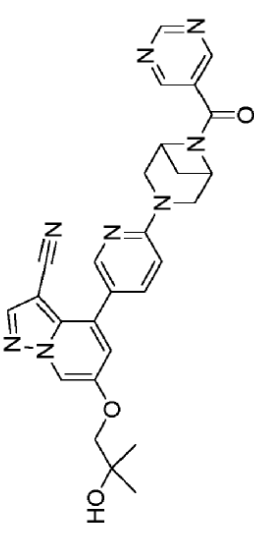
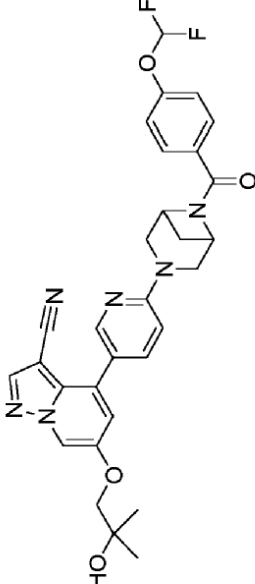
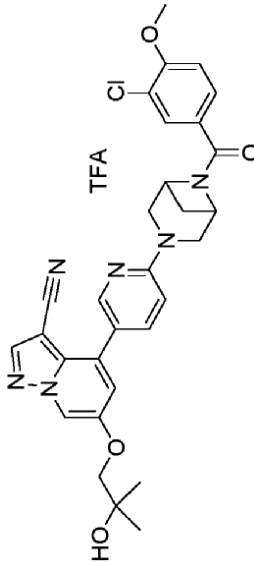
Excepto cuando se indica (*), los compuestos en la Tabla **CC** se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 363**, reemplazando el ácido 5-cloro-6-metoxinicotínico con el ácido

carboxílico apropiado (1,0-1,2 equivalentes). Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM. Como tal, las duraciones de reacción y la adición de reactivos suplementarios se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron mediante una purificación cromatográfica utilizando un eluyente en gradiente apropiado.

Tabla CC

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
364		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxipirazin-2-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	541,2 (M+H)
365		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-(quinoxalin-6-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	561,2 (M+H)
366		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(6-(benzodioxol[1,3]dioxol-5-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	553,2 (M+H)

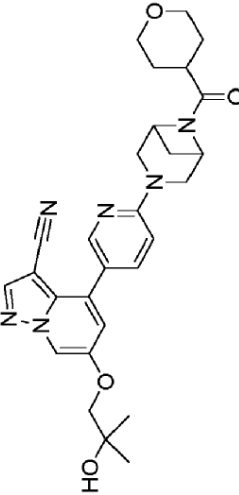
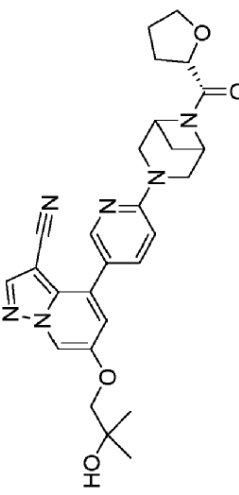
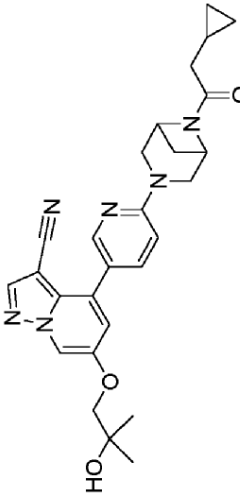
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
367		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirimidin-5-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,2 (M+H)
368		4-(6-(4-(difluorometoxi)benzoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	575,2 (M+H)
369		2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(6-(3-cloro-4-metoxi benzoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	573,2 (M+H)

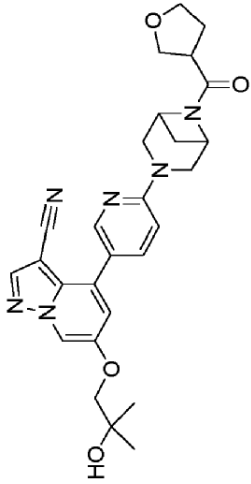
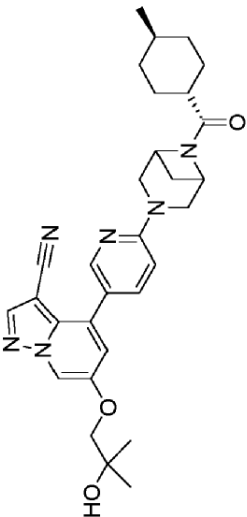
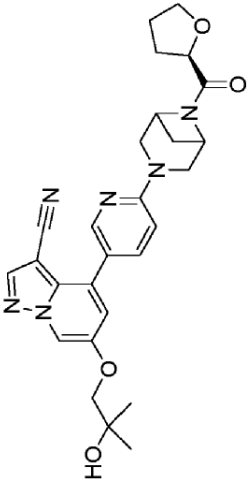
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
370		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	557,2 (M+H)
371		4-(6-(6-(3-fluoro-4-metilbenzoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	541,2 (M+H)
372		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-isopropoxibenzoil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	567,25 (M+H)

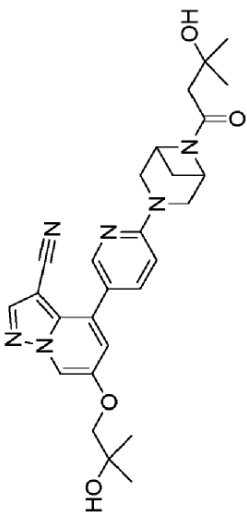
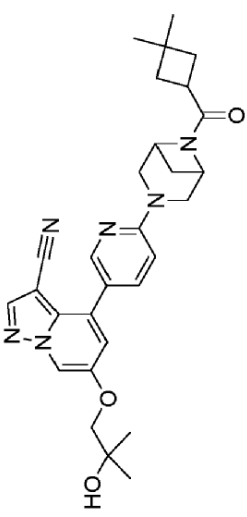
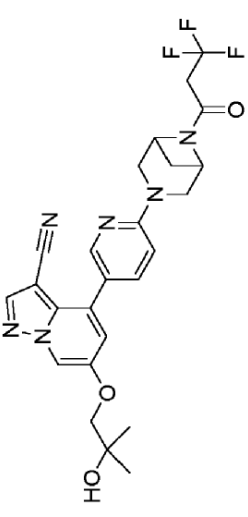
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
373		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,4 (M+H)
374		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(S)-tetrahidrofurano-2-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,3 (M+H)
375		4-(6-(6-(2-ciclopropilacetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	487,3 (M+H)

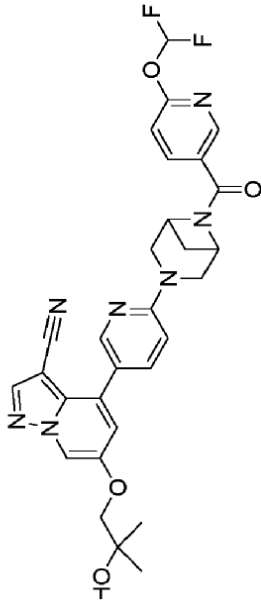
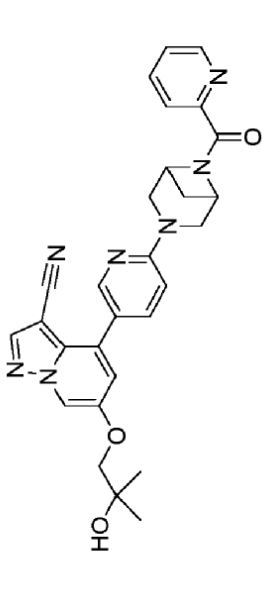
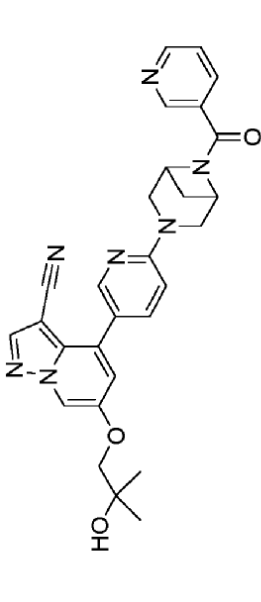
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
376		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(tetrahidrofurano-3-carbonil)-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,25 (M+H)
377		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-metilciclohexano-1-carbonil)-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	529,3 (M+H)
378		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((R)-tetrahidrofurano-2-carbonil)-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,25 (M+H)

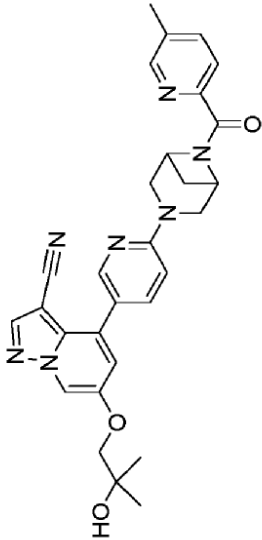
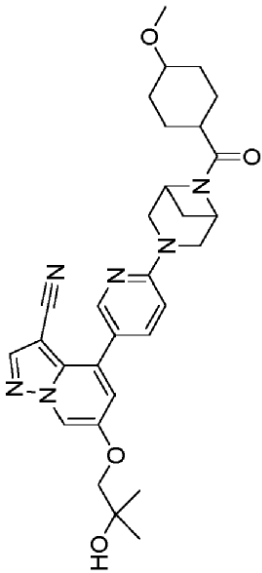
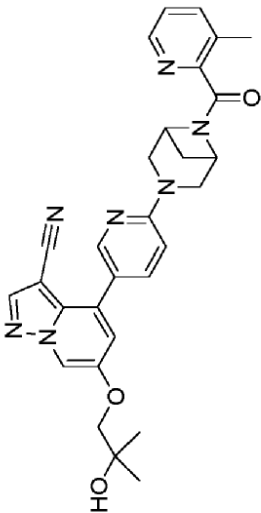
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
379		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-hidroxi-3-metilbutanoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	505,25 (M+H)
380		4-(6-(6-(3,3-dimetil ciclobutano-1-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	515,3 (M+H)
381		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3,3-trifluoropropanoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	515,2 (M+H)

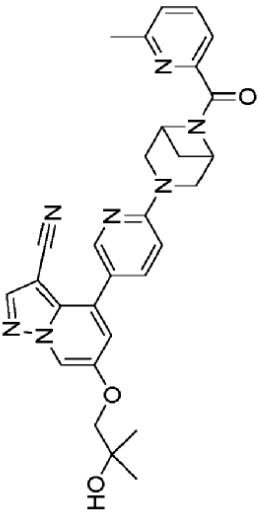
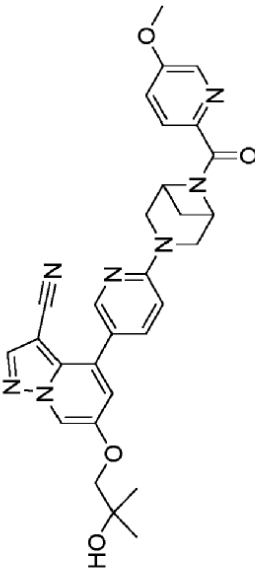
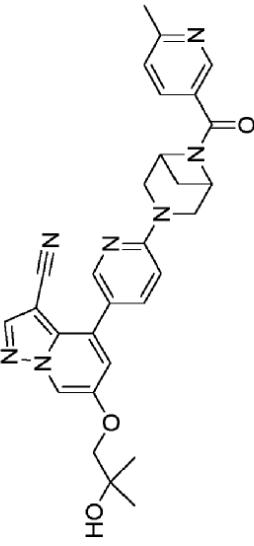
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
382		4-(6-(6-(difluorometoxi)nicotinil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	576,2 (M+H)
383		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-picolinil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,2 (M+H)
384		6-(2-hidroxi-2-metil propoxi)-4-(6-(6-nicotinil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,25 (M+H)

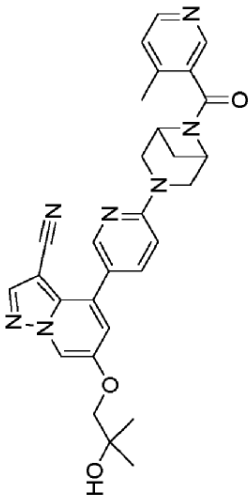
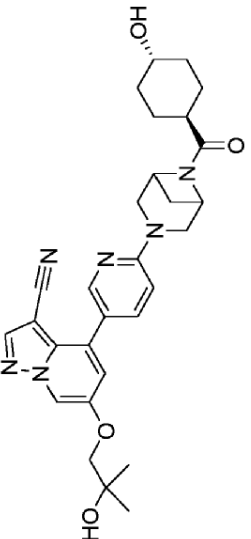
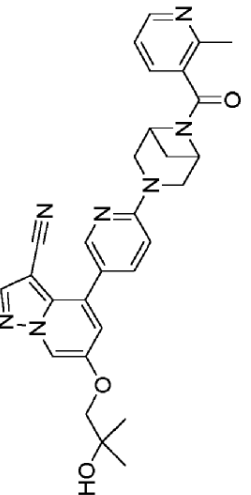
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
385		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metilpicolinil)-3,6-diazabicio [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
386		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	545,3 (M+H)
387		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(3-metilpicolinil)-3,6-diazabicio [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)

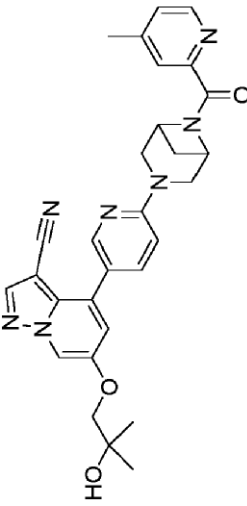
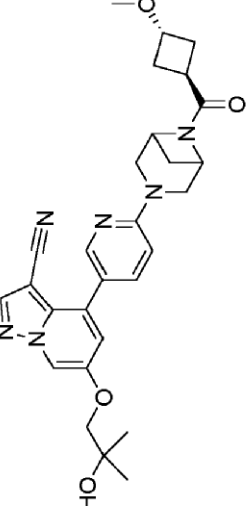
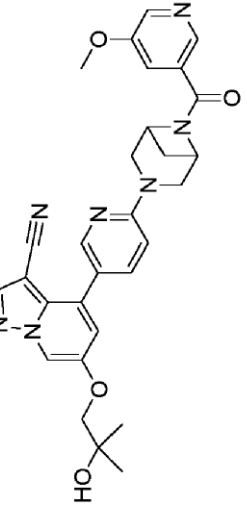
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
388		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-metilpicolinil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
389		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metoxipicolinil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)
390		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metilnicotinil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,25 (M+H)

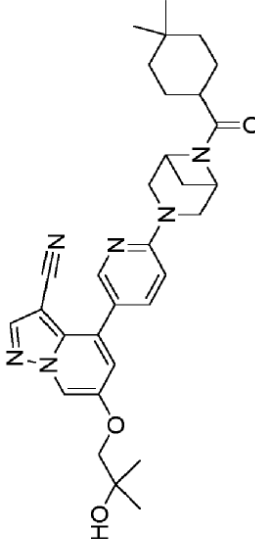
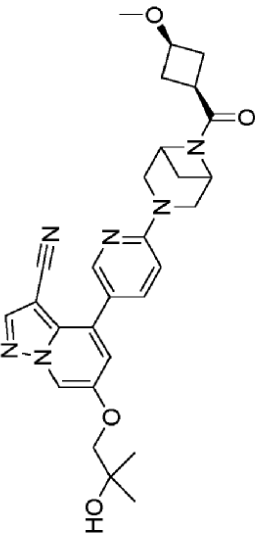
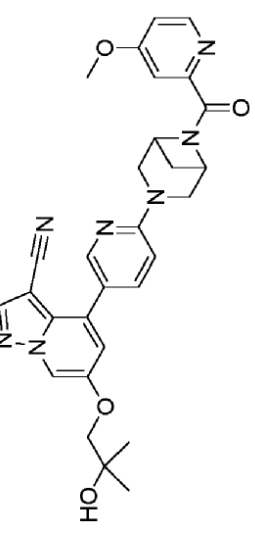
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
391		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metilnicotinil)-3,6-diazabicio [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
392		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(1,4-dihidroxiciclohexano-1-carbonil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,3 (M+H)
393		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-metilnicotinil)-3,6-diazabicio [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)

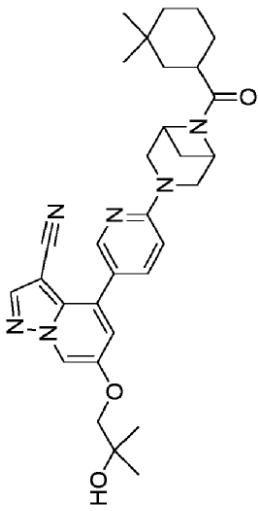
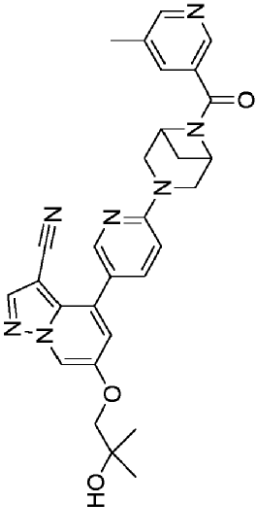
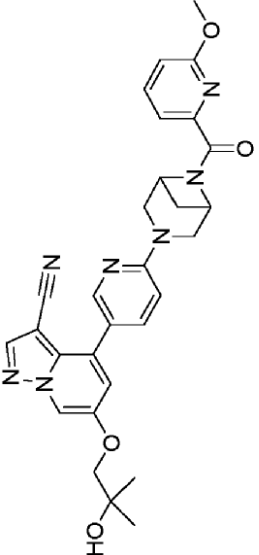
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
394		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metilpicolinil)-3,6-diazabicio [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
395		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-(1r,3r)-3-metoxibicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,2 (M+H)
396		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-(5-metoxibicio[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)

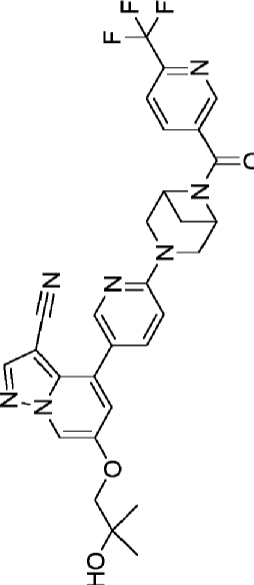
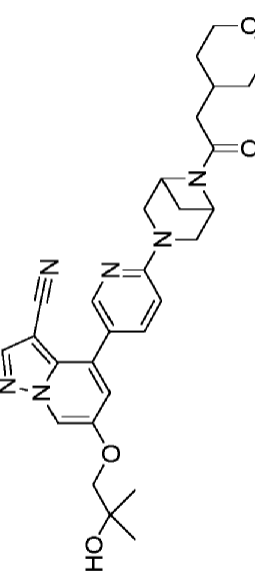
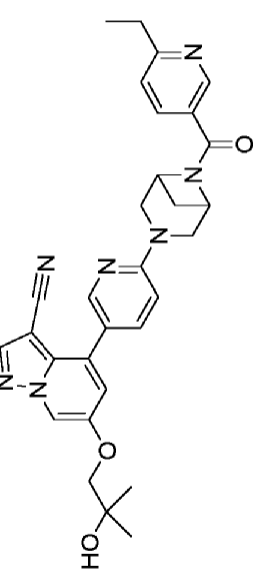
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
397		4-(6-(4,4-dimetilciclohexano-1-carbonil)-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	543,3 (M+H)
398		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((1s,3s)-3-metoxixiclobutano-1-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,3 (M+H)
399		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(4-metoxipicolinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)

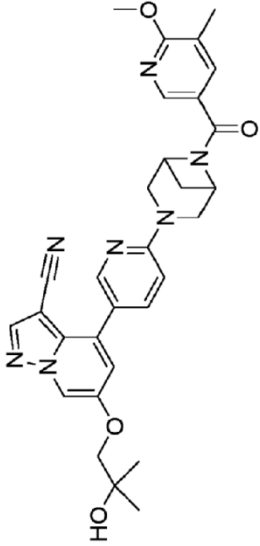
(continuación)

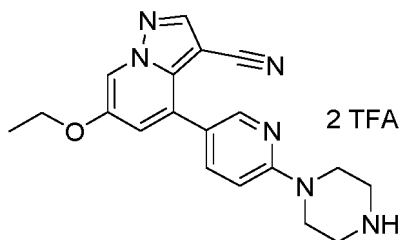
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
400		4-(6-(3,3-dimetilciclohexano-1-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	543,3 (M+H)
401		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(5-metilnicotinil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	524,2 (M+H)
402		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipicolinil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	540,2 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
403		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-(trifluorometil)nicotinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	578,2 (M+H)
404		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	531,3 (M+H)
405		4-(6-(6-(6-etilnicotinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	538,3 (M+H)

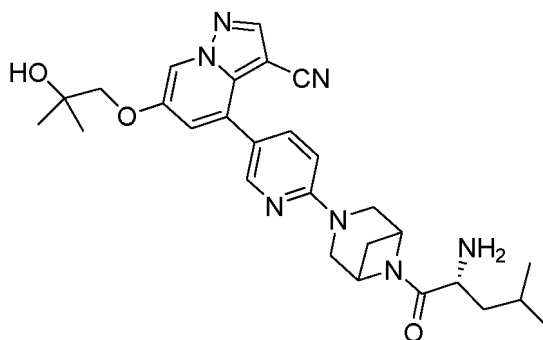
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
406		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-metoxi-5-metilnicotinoil)-3,6-diazabicio[3.1.1]heptan-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	554,2 (M+H)
*El Ejemplo 406 empleó 3 equivalentes de HATU y empleó un tratamiento acuoso que implica la extracción de la mezcla de reacción con NH ₄ Cl(ac) saturado antes de la purificación cromatográfica.			

Ejemplo 407

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

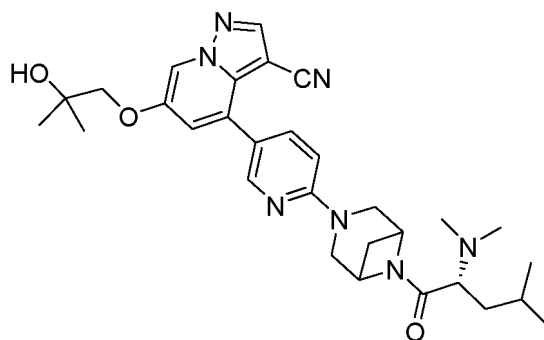
- 5 Una solución de 4-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 29**; 413 mg, 0,921 mmol) en DCM (8 ml) se trató con TFA (2 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Ejemplo 408

- 10 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Etapa 1: Preparación de ((2R)-1-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 60 mg, 0,126 mmol) en DMF (4 ml) se trató secuencialmente con (*tert*-butoxicarbonil)-D-leucina (32,0 mg, 0,138 mmol), HATU (57,3 mg, 0,151 mmol) y DIEA (57,3 μ l, 0,503 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 50-100 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 97 %). EM (apci) m/z = 618,4 (M+H).
- 15 Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ((2R)-1-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 75 mg, 0,12 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TFA (2 ml), y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la concentración al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente).
- 20 Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO_3 saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 5-10 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (44, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 518,3 (M+H).
- 25
- 30

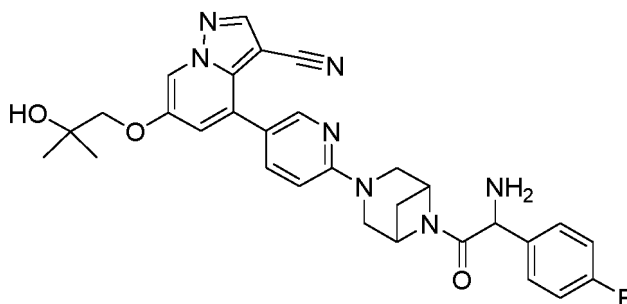
Ejemplo 409



4-(6-(6-(dimetil-D-leucil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(6-(6-(D-leucil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 408**; 40 mg, 0,0773 mmol) y formaldehído (57,5 μ l, 0,773 mmol) en DCM (773 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (81,9 mg, 0,386 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se trataron con NaHCO_3 saturado y se extrajeron con IPA al 20 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 2-5 % en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 55 %). EM (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Ejemplo 410

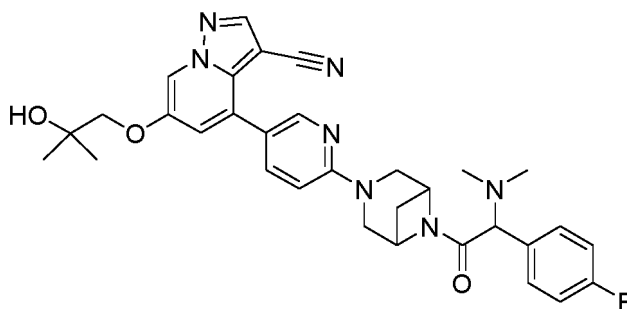


4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapla 1: Preparación de ((1R)-2-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 100 mg, 0,209 mmol), ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-fluorofenil)acético (56,4 mg, 0,209 mmol) y HATU (240 mg, 0,628 mmol) en DMF (1,05 ml) se trató con DIEA (146 μ l, 0,838 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0-1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (137,36 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 656,2 (M+H).

Etapla 2: Preparación de 4-(6-(6-((R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ((1R)-2-(3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Etapla 1; 137,36 mg, 0,209 mmol) en DCM (418 μ l) se trató con TFA (161 μ l), y se agitó durante 70 min a temperatura ambiente. Después de la concentración al vacío, la mezcla de reacción se purificó primero por cromatografía sobre sílice (usando CHCl_3 /MeOH con NH_4OH al 0-1 % como el eluyente de gradiente), después por cromatografía C18 de fase inversa (ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) después de nuevo por cromatografía sobre sílice (MeOH al 5-10 % en DCM con NH_4OH al 1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (112,6 mg, rendimiento del 97 %). EM (apci) m/z = 556,2 (M+H).

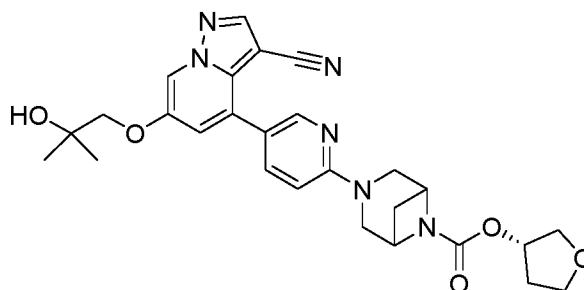
Ejemplo 411



4-(6-(6-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-fluorofenil)acetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 410**; 102 mg, 0,184 mmol) en DCM (1,8 ml) se trató secuencialmente con formaldehído (82,7 μ l, 1,10 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (195 mg, 0,918 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando CHCl_3 al 0-10 %/MeOH con NH_4OH al 0-1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título semipuro. El material semipuro se suspendió en DCM, se trituró con Hexanos, después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (24,6 mg, rendimiento del 40 %). EM (apci) $m/z = 584,3$ (M+H).

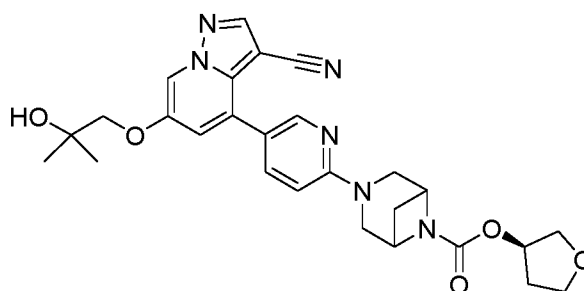
Ejemplo 412



3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de (S)-tetrahidrofurano-3-ilo

Una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P44**; 50 mg, 0,12 mmol) en DCM (618 μ l) se trató secuencialmente con carbonoclorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilo (20 mg, 0,14 mmol) y TEA (17 μ l, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-50 %/agua como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se repartieron entre 4:1 de DCM:iPrOH y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 de DCM:iPrOH (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (64 mg, rendimiento del 99%). EM (apci) $m/z = 519,3$ (M+H).

Ejemplo 413

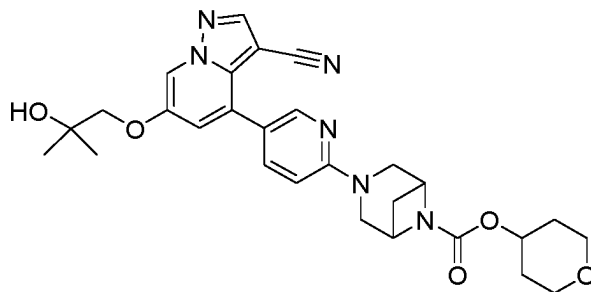


3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de (R)-tetrahidrofurano-3-ilo

El compuesto del título (64 mg, rendimiento del 99 %) se preparó, se trató y se purificó usando un procedimiento

similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 412**, reemplazando carbonoclorhidrato de (S)-tetrahydrofurano-3-ilo con carbonoclorhidrato de (R)-tetrahydrofurano-3-ilo. EM (apci) m/z = 519,2 (M+H).

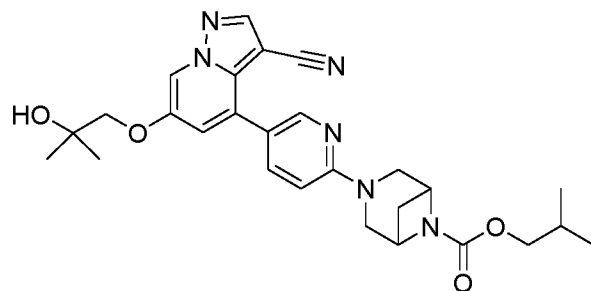
Ejemplo 414



- 5 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

El compuesto del título (60 mg, rendimiento del 90%) se preparó, se trató y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 412**, reemplazando carbonoclorhidrato de (S)-tetrahydrofurano-3-ilo con carbonoclorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo. EM (apci) m/z = 533,3 (M+H).

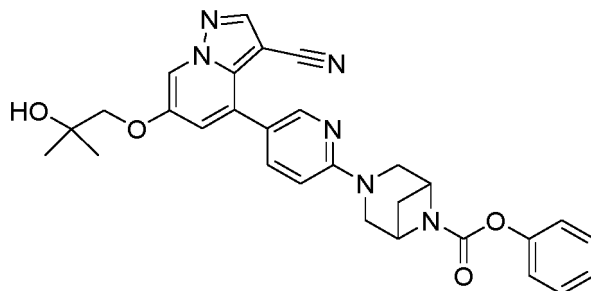
10 Ejemplo 415



3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de isobutilo

- 15 Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 20 mg, 0,0419 mmol) en DCM (400 μ l) se trató con TEA (29,2 μ l, 0,12 mmol) e carbonoclorhidrato de isobutilo (17,2 mg, 0,126 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-25 %/EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15,4 mg, rendimiento del 73 %). EM (apci) m/z = 505,3 (M+H).

Ejemplo 416

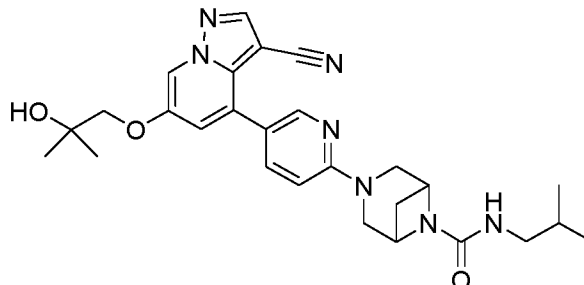


- 25 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de fenilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento, tratamiento y purificación similares a los descritos para el **Ejemplo 415**, reemplazando carbonoclorhidrato de isobutilo (3 equivalentes) con carbonoclorhidrato de fenilo (1 equivalente) y reemplazando TEA (5 equivalentes) con DIEA (10 equivalentes). Adicionalmente, la duración de la

reacción se extendió a 4 h. Después de un tratamiento similar y cromatografía de sílice (MeOH al 0-25 %/EtOAc como eluyente en gradiente), el compuesto del título se aisló limpiamente (20 mg, rendimiento del 30 %). EM (apci) $m/z = 525,2$ (M+H).

Ejemplo 417



5

3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 32,6 mg, 0,0806 mmol) en DMA (403 μ l) se trató con DIEA (140 μ l, 0,12 mmol) y clorofornato de 4-nitrofenilo (19,5 mg, 0,0967 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de la formación de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se trató con 2-metilpropan-1-amina (40 μ l, 0,40 mmol) y se agitó durante 21 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se extrajeron con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (18,2 mg, rendimiento del 45 %). EM (apci) $m/z = 504,3$ (M+H).

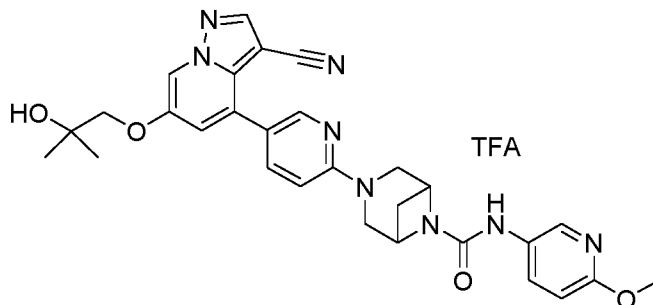
Los compuestos en la Tabla DD se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 417**, reemplazando la 2-metilpropan-1-amina en el acoplamiento de urea se reemplazó con la amina apropiada, y se usó DMF en lugar de DMA. Todas las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, y como tal los tiempos de reacción se ajustaron en consecuencia. Las reacciones se extinguieron con $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac.})$ saturado, seguido de un trabajo acuoso similar al descrito en el **Ejemplo 417**. Los compuestos del título se aislaron usando cromatografía de sílice (usando MeOH al 0-25 %/EtOAc como eluyente en gradiente), omitiendo el tratamiento acuoso poscromatográfico.

Tabla DD

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
418		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(pirrolidin-1-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,3 (M+H)

(continuación)

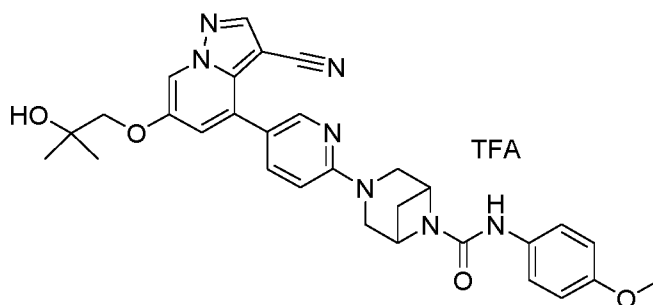
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
419		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((S)-3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3 -il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	532,3 (M+H)
420		4-(6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	520,3 (M+H)

Ejemplo 421

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida

- 5 Una solución a 0 °C de offtrifosgeno (18,6 mg, 0,0628 mmol) en DCM (250 µl) se trató con DIEA (72,4 µl, 0,419 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (9,75 mg, 0,0786 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 25 mg, 0,0524 mmol) a la solución fría (0 °C). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, antes de inactivarse con agua. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x) en una columna de separación de fase Biotage. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13,4 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci) m/z = 555,2 (M+H).

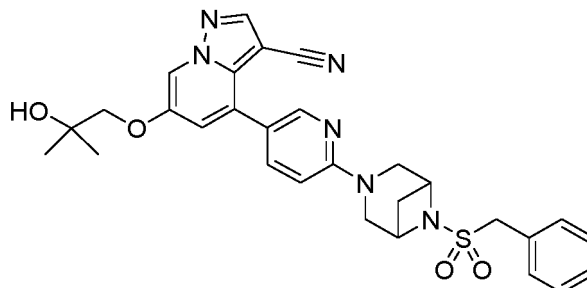
Ejemplo 422



2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(4-metoxifenil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida.

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 30 mg, 0,0628 mmol) en DMA (750 µl) se trató con TEA (43,8 µl, 0,314 mmol) y 1-isocianato-4-metoxibenceno (14,1 g, 0,0943 mmol). Después de agitar durante 2 h a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se inactivó con agua. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM (3x) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (27 mg, rendimiento del 78 %). EM (apci) m/z = 554,2 (M+H).

Ejemplo 423

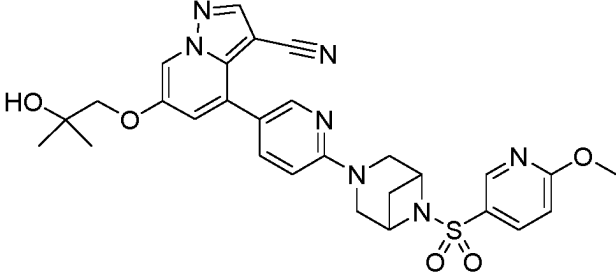
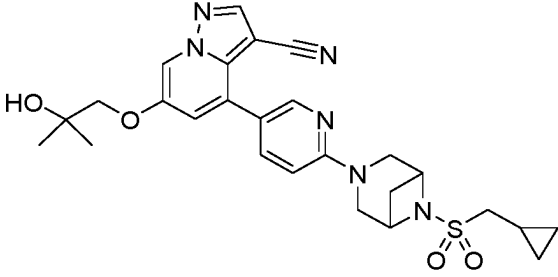
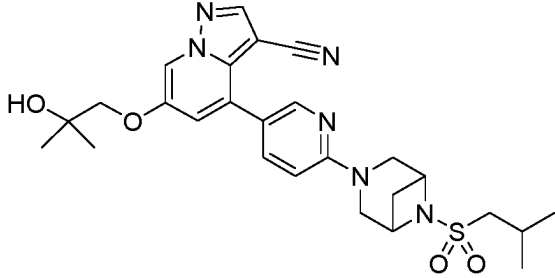
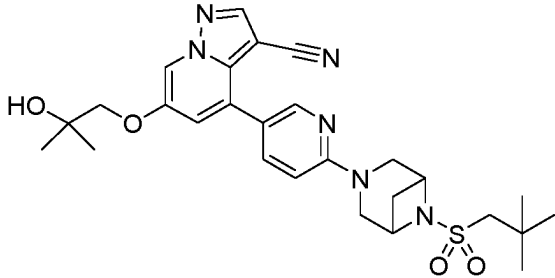
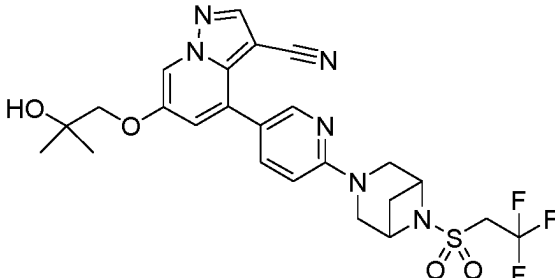


4-(6-(6-(bencilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

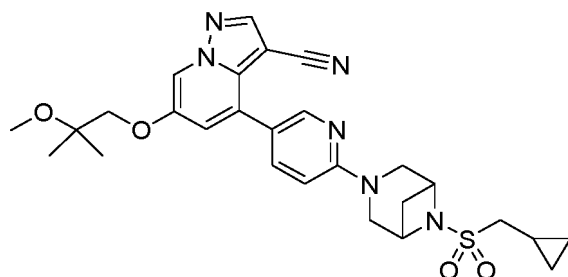
Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 26,0 mg, 0,0545 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con TEA (29,6 µl, 0,218 mmol) y cloruro de fenilmetanosulfonilo (11,4 mg, 0,0599 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, se introdujeron secuencialmente con TEA (29,6 µl, 0,218 mmol) y cloruro de fenilmetanosulfonilo (11,4 mg, 0,0599 mmol) adicionales. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se repartieron entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 de DCM:iPrOH (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (25,2 mg, rendimiento del 83%). EM (apci) m/z = 559,2 (M+H).

Los compuestos en la Tabla **EE** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe para la preparación del **Ejemplo 423**, reemplazando cloruro de fenilmetanosulfonilo con el cloruro de sulfonilo apropiado y cuando se indica (*) reemplazando TEA con DIEA. Todas las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM. Como tal la duración de la reacción y la necesidad de cantidades de reactivo suplementario se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron después de la purificación cromatográfica usando un eluyente gradiente apropiado. La cromatografía fue seguida por el tratamiento básico descrito en el **Ejemplo 423** en preparaciones en las que se empleó un modificador ácido (por ejemplo, TFA al 0,1 %) en las condiciones de eluyente en gradiente.

Tabla EE

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM (apci) m/z
424		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il) sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	576,2 (M+H)
425		4-(6-6-((ciclopropilmetil) sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi) pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	523,5 (M+H)
426		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-6-(isobutilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	525,3 (M+H)
427		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-6-(neopentilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	539,3 (M+H)
428		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-6-((2,2,2-trifluoroetil) sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	551,2 (M+H)

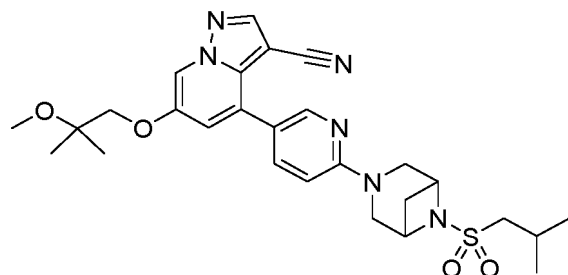
Ejemplo 429



4-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

A temperatura ambiente, se le añadió 4-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 425**; 8,9 mg, 0,0170 mmol) a una suspensión en agitación de una dispersión de bNaH al 60 % en peso en aceite mineral (1,36 mg, 0,218 mmol) en DMF (500 µl). La mezcla resultante se trató con yodometano (1,17 µl, 0,0187 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)}, después se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se repartieron entre 4:1 de DCM:iPrOH y NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 de DCM:iPrOH (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, rendimiento del 68%). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

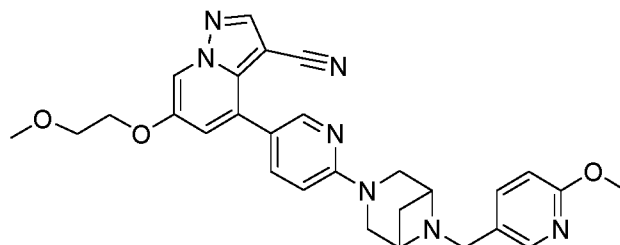
Ejemplo 430



4-(6-(isobutilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (6,6 mg, rendimiento del 35%) se preparó, se trató y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 429**, reemplazando 4-(6-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(isobutilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 426**). EM (apci) m/z = 539,2 (M+H).

Ejemplo 431

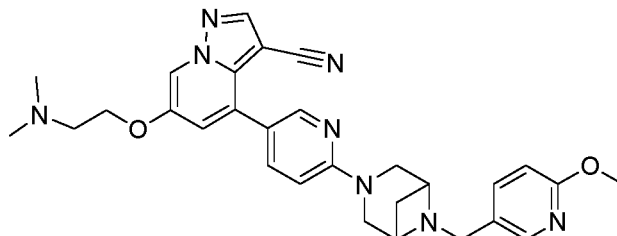


6-(2-metoxietoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 30 mg, 0,066 mmol) K₂CO_{3(s)} (11 mg, 0,079 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (11 mg, 0,079 mmol) en DMF (400 µl) se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los

extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se repartió entre DCM y $\text{NaHCO}_{3(ac.)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/Hexanos para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9,3 mg, rendimiento del 46 %). EM (apci) $m/z = 512,2$ (M+H).

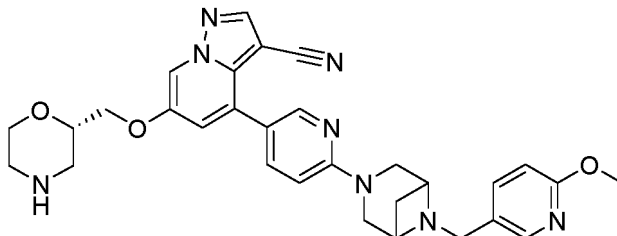
Ejemplo 432



6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 26,9 mg, 0,0593 mmol) en DMA (119 μl) se trató secuencialmente con $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (77,3 mg, 0,237 mmol) y (2-bromoetil)dimetilamina (8,9 mg, 0,083 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se diluyó con 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y la solución se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃, y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,2 mg, rendimiento del 4 %). EM (apci) $m/z = 525,3$ (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,78 (t, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,63 (d, 1H).

Ejemplo 433



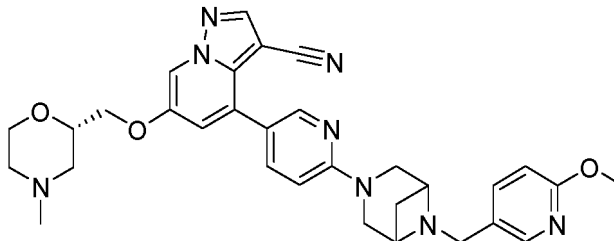
4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-morfolin-2-il)metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 15,5 mg, 0,0342 mmol) en DMA (684 μl) se trató secuencialmente con $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (12,2 mg, 0,0376 mmol) y 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (14,4 mg, 0,0513 mmol), rociando con $\text{Ar}^{(g)}$ durante 10 min entre reactivos y después de nuevo durante 1 min después de la adición de amina. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). El lavado acuoso se volvió a extraer con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (22,3 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 653,4$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-morfolin-2-il)metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo [1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 22,3 mg, 0,0342 mmol) en DCM (2,2 ml) se trató con TFA (2,63 ml) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 60-40 %/agua con TFA al 2 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se extrajo con $\text{NaHCO}_{3(ac.)}$.

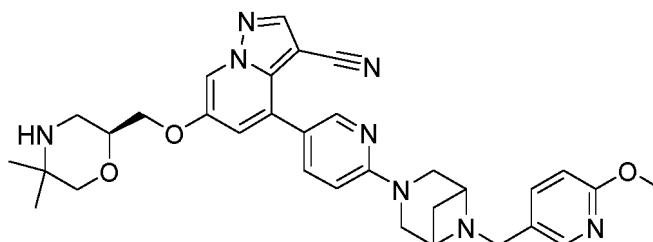
saturado (10 ml) y DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, rendimiento del 26%). EM (apci) m/z = 553,3 (M+H).

Ejemplo 434



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 433**; 10 mg, 0,0181 mmol) en DCM (0,362 ml) () se trató secuencialmente con formaldehído (6,80 µl, 0,0905 mmol) y NaBH(AcO)₃ (38,4 mg, 0,181 mmol). Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con ACN al 60-40 %/agua con TFA al 2 % y la solución se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH y se pasó a través de una resina P1-HCO₃ para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg, rendimiento del 40 %). EM (apci) m/z = 567,3 (M+H).

Ejemplo 435

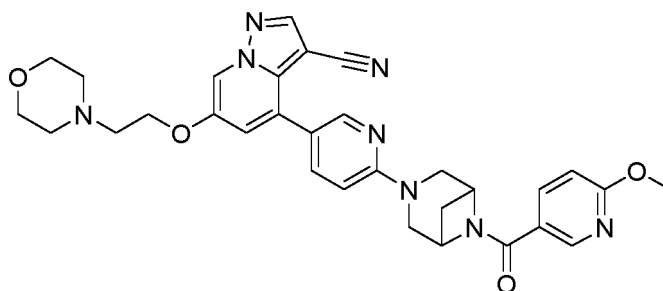


6-(((S)-5,5-dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 42 mg, 0,093 mmol) en DMF (464 µl) se trató secuencialmente con (S)-5,5-dimetil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,093 mmol) y Cs₂CO_{3(s)} (76 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 36 h a temperatura ambiente, después a 60 °C hasta que la reacción había alcanzado el 60 % de la finalización por CLEM. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-50 % en Hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, rendimiento del 10 %). EM m/z 681,3 (M+H)

Etapa 2: Preparación de 6-(((S)-5,5-dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (2S)-2-(((3-ciano-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 6,5 mg, 0,0095 mmol) en 1:1 de TFA:DCM (2 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue: El residuo en bruto se diluyó con ACN al 60-40 %/agua con TFA al 2 % y la solución se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH y se pasó a través de una resina P1-HCO₃ para proporcionar el compuesto del título. (4,1 mg, rendimiento del 74%). EM (apci) m/z = 581,3 (M+H).

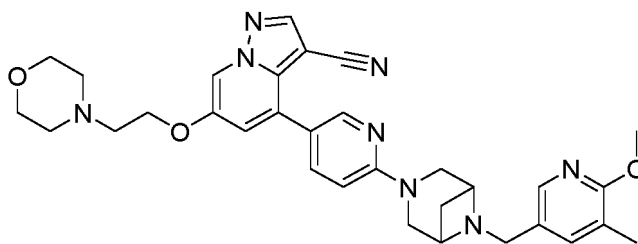
Ejemplo 436



4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptan-3-il)piridin-3 -il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

5 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P76**; 40 mg, 0,090 mmol) en DCM (2,5 ml) se trató secuencialmente con ácido 6-metoxinicotínico (16,5 mg, 0,108 mmol), HATU (41,0 mg, 0,108 mmol) y DIEA (62,6 µl, 0,359 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se introdujo DIEA adicional (220 µl, 1,26 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y NH₄Cl(ac.) saturado (40 ml). Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM (3 x 25 ml).
10 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro. se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 36 %). EM (apci) m/z = 581,3 (M+H).

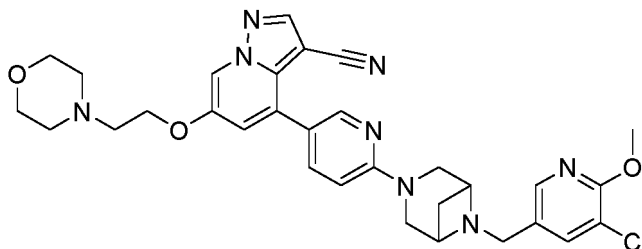
Ejemplo 437



15 4-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

20 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P76**; 41 mg, 0,061 mmol) y 6-metoxi-5-metilnicotinaldehído (21 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml)() se trató con NaBH(AcO)₃ (39 mg, 0,18 mmol). Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, después se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-20 % en DCM con NH₄OH al 0,2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 62 %). EM (apci) m/z = 581,3 (M+H).
25

Ejemplo 438

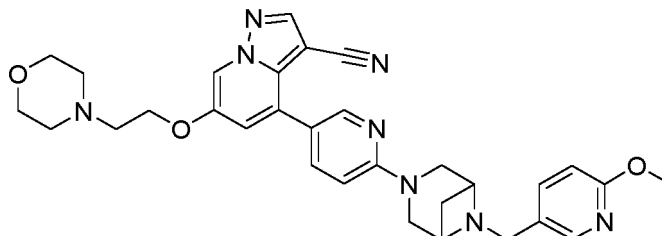


4-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

30 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P76**; 50 mg, 0,074 mmol) y 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (31 mg, 0,18 mmol) en DCM (3 ml) () se trató con NaBH(AcO)₃ (57 mg, 0,27 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se introdujo NaBH(AcO)₃ adicional

(38 mg, 0,18 mmol) y la reacción se agitó durante un adicional de 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, después se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-20 % en DCM con NH₄OH al 0,2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 16 %). EM (apci) m/z = 601,3 (M+H).

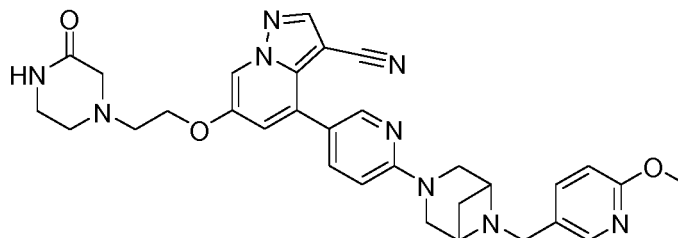
Ejemplo 439



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 25,8 mg, 0,0569 mmol) en DMA (113,8 µl) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (74,14 mg, 0,2276 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (15,65 µl, 0,1138 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se diluyó con ACN al 60-40 %/agua con TFA al 2 % y la solución se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH y se pasó a través de una resina P1-HCO₃ para proporcionar el compuesto del título. (8,8 mg, rendimiento del 27%). EM (apci) m/z = 567,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,89 (m, 5H), 3,79 (d, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (t, 4H), 1,69 (d, 1H).

Ejemplo 440



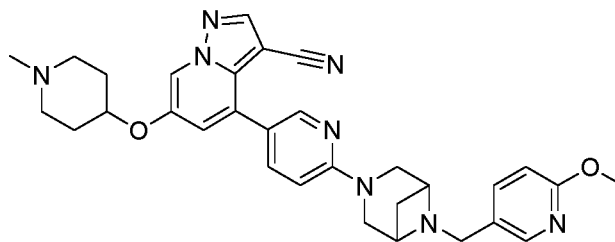
4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapla 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-cloroetoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 75 mg, 0,165 mmol) en DMF (1654 µl) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} anhidro (112 mg, 0,827) y 1-cloro-2-yodoetano (45,4 µl, 0,496 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua, después los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %:ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título. (60 mg, rendimiento del 66%). EM (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Etapla 2: Preparación de 4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(2-cloroetoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapla 1; 6,5 mg, 0,0095 mmol) en DMA (635 µl) se trató con 2-oxopiperzina (9,53 mg, 0,0952 mmol) y se agitó durante una noche a 80 °C. Se introdujo 2-oxopiperzina adicional (3,18 mg) y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se sometió a purificación por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el

compuesto del título (1,17 mg, rendimiento del 6 %). EM (apci) m/z = 580,4 (M+H).

Ejemplo 441



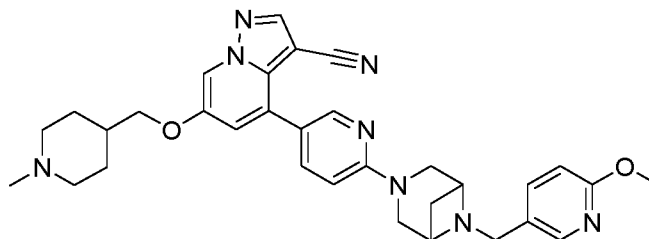
4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 4-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMA (1103 μ l) se trató secuencialmente con Cs_2CO_3 (108 mg, 0,33 mmol) y 4-bromopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg, 0,13 mmol), después se agitó durante 48 h a 60 °C. Se introdujo 4-bromopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo adicional (29 mg) y la reacción se agitó durante 3 d a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml) y después se extrajo con DCM (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 27 %). EM (apci) m/z = 637,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 21 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, rendimiento cuantitativo) en pureza aceptable para la siguiente etapa. EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 20 mg, 0,033 mmol) en DCM (523 μ l) se trató secuencialmente con formaldehído (9,83 μ l, 0,131 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (55,4 mg, 0,262 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, y después se filtró. El filtrado se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos y después, MeOH al 0-10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,5 mg, rendimiento del 17 %). EM (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Ejemplo 442



4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

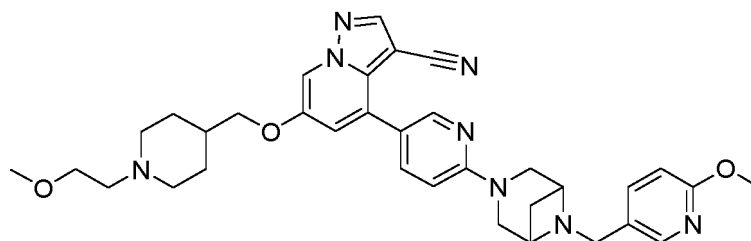
Etapa 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMA (1103 μ l) se trató secuencialmente con Cs_2CO_3 (108 mg, 0,33 mmol) y 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (46 mg, 0,17 mmol), después se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en

agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (49 mg, rendimiento del 58 %). EM (apci) m/z = 651,4 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 49 mg, 0,064 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con TFA adicional (1 ml) y se dejó agitar hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 551,3 (M+H).

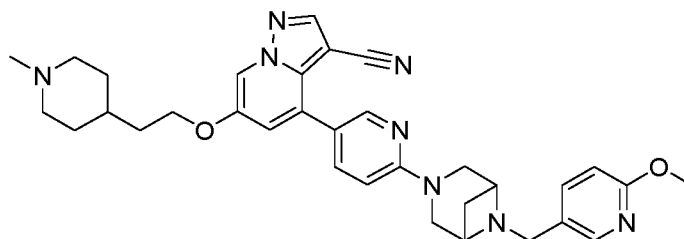
Etapa 3: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 15 mg, 0,0226 mmol) en DCM (500 µl) se trató secuencialmente con formaldehído (16,8 µl, 0,226 mmol) y NaBH(AcO)₃ (23,9 mg, 0,113 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se introdujo NaBH(AcO)₃ adicional (23,9 mg, 0,113 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1 mg, rendimiento del 8 %). EM (apci) m/z = 565,4 (M+H).

Ejemplo 443



6-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 442**, Etapa 2; 15 mg, 0,023 mmol) en DMA (112,8 µl) se trató secuencialmente con carbonato potásico (16 mg, 0,11 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (4,6 µl, 0,045 mmol). Después de agitar durante una noche a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH y se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6 mg, rendimiento del 43 %). EM (apci) m/z = 609,3 (M+H).

Ejemplo 444



4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

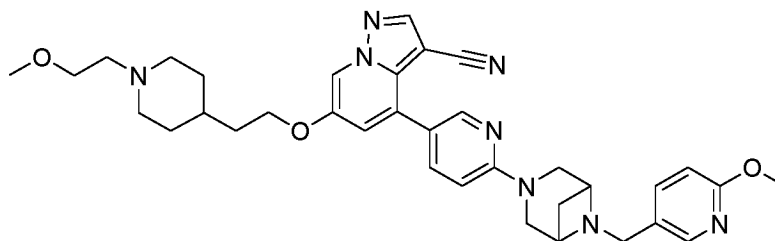
Etapa 1: Preparación de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 47,5 mg, 0,105 mmol) en DMA (1047 µl) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (102 mg, 0,314 mmol) y 4-(2-bromoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (61,2 mg, 0,209 mmol), después se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml). La suspensión resultante se filtró y los sólidos se aclararon con agua (10 ml) y Et₂O (5 ml) después se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (51,5 mg, rendimiento del 74 %). EM

(apci) $m/z = 665,4$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Etapa 1; 51,5 mg, 0,0775 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1,5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (61,4 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) $m/z = 565,3$ (M+H).

Etapa 3: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 30,7 mg, 0,0387 mmol) en DCM (1000 μ l) se trató secuencialmente con formaldehído (5,82 μ l, 0,0775 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (24,6 mg, 0,116 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1,61 mg, rendimiento del 7 %). EM (apci) $m/z = 579,3$ (M+H).

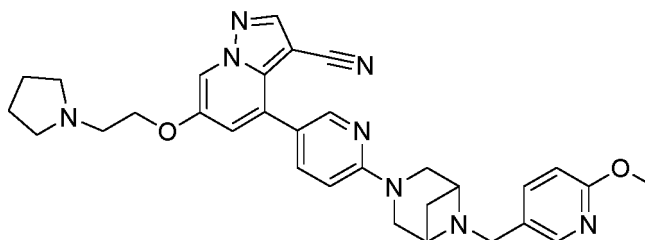
Ejemplo 445



6-(2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)etoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 444**, Etapa 2; 31 mg, 0,039 mmol) en DMA (196 μ l) se trató secuencialmente con carbonato potásico (27 mg, 0,20 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (7,4 μ l, 0,078 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (17,1 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) $m/z = 623,4$ (M+H).

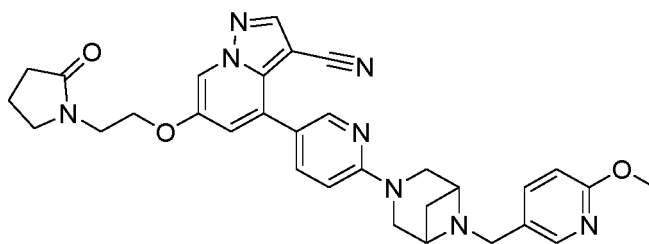
Ejemplo 446



4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 28 mg, 0,062 mmol) en DMF (309 μ l) se trató secuencialmente con K_2CO_3 (26 mg, 0,19 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidina (9,9 mg, 0,074 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 1 ml de 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H_2O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (22 mg, rendimiento del 65 %). EM (apci) $m/z = 551,3$ (M+H).

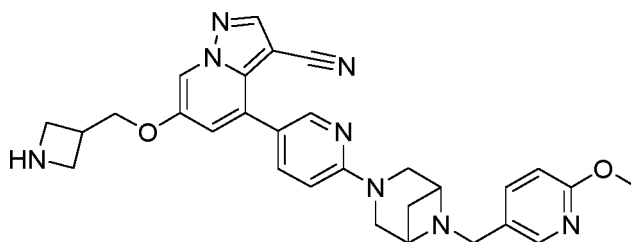
Ejemplo 447



4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P77**; 42 mg, 0,063 mmol) en DCM (500 μ l) se trató con 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (42,9 mg, 0,313 mmol) y NaBH(AcO)₃ (133 mg, 0,625 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,80 mg, rendimiento del 19%). EM (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Ejemplo 448

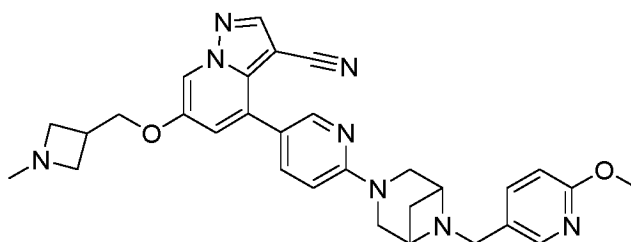


6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 75,8 mg, 0,167 mmol) en DMA (334 μ l) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (218 mg, 0,669 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido 3-bromometil-azetidin-1-carboxílico (62,7 mg, 0,251 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente -) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (52,4 mg, rendimiento del 50 %). EM m/z = 623,4 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 52,4 mg, 0,0841 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en 1 ml de 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H₂O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (43,2 mg, rendimiento del 98%). EM (apci) m/z = 523,2 (M+H).

Ejemplo 449

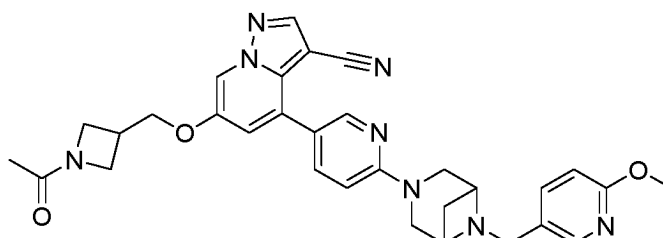


4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de 6-(azetidín-3-ilmetoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 448**, Etapa 2; 20 mg, 0,038 mmol) en DCM (0,38 ml) se trató secuencialmente con formaldehído (14,4 μ l, 0,191 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (81,1 mg, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H_2O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1- HCO_3 , después se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (4,1 mg, rendimiento del 20 %). EM (apci) $m/z = 537,3$ (M+H).

Ejemplo 450

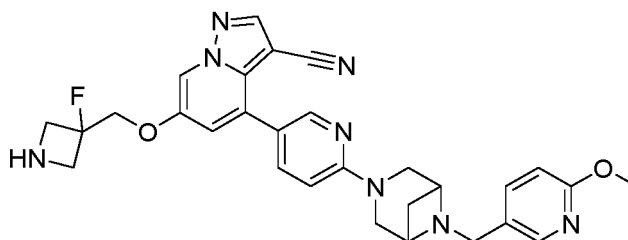


6-((1-acetilazetidín-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 50 mg, 0,11 mmol) en DMF (551 μ l) se trató secuencialmente con $\text{K}_2\text{CO}_{3(s)}$ (46 mg, 0,33 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 3-bromometil-azetidín-1-carboxílico (33 mg, 0,13 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H_2O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1- HCO_3 y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 59%). EM (apci) $m/z = 623,3$ (M+H).

Etapa 2: Preparación de 6-((1-acetilazetidín-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Se disolvió 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (41 mg, 0,066 mmol) en 1:1 de TFA:DCM (2 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (0,3 ml) y se trató con TEA (18,57 μ l, 0,1332 mmol) seguido de anhídrido acético (9,38 μ l, 0,1 mmol). La reacción se agitó 48 h a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La solución de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y se secó sobre $\text{MgSO}_{4(s)}$ anhidro. se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, rendimiento del 36 %). EM (apci) $m/z = 565,3$ (M+H).

Ejemplo 451



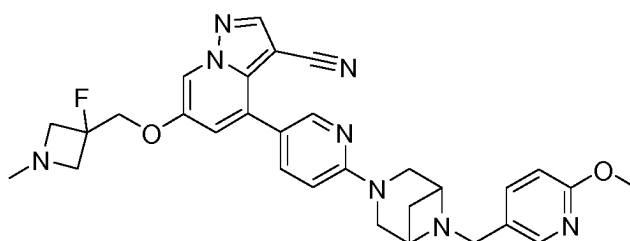
6-((3-fluoroazetidín-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-

(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 51,5 mg, 0,114 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató secuencialmente con $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (148 mg, 0,454 mmol) y 3-(bromometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45,7 mg, 0,170 mmol), después se agitó a 60 °C hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente después se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH al 10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (81 mg, rendimiento cuantitativo). EM m/z = 641,3 (M+H)

Etapa 2: Preparación de 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 81 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1- HCO_3 y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 22%). EM (apci) m/z = 541,3 (M+H).

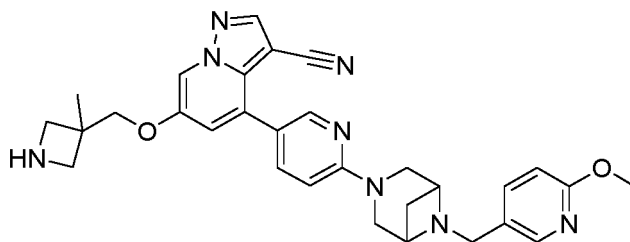
Ejemplo 452



6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de 6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 451**, Etapa 2; 13 mg, 0,0240 mmol) en DMA (0,2 ml) se trató secuencialmente con formaldehído (9,03 μl , 0,120 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (51 mg, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se disolvió en 1 ml de 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H_2O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1- HCO_3 , después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,4 mg, rendimiento del 48%). EM (apci) m/z = 555,3 (M+H).

Ejemplo 453



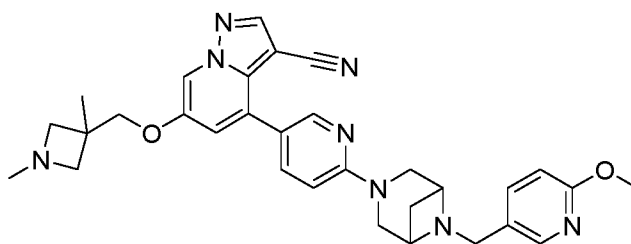
4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Etapa 1: Preparación de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 50 mg, 0,110 mmol) en DMA (0,3 ml) se trató secuencialmente con $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(s)}$ (144 mg, 0,441 mmol) y 3-(bromometil)-3-metilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,8 μl , 0,110 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 1 ml de 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H_2O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en

MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃, después se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (38,9 mg, rendimiento del 55%). EM m/z = 637,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 3-(((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 38,9 mg, 0,0611 mmol) en 1:1 de DCM:TFA (ml) (se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El residuo en bruto se disolvió en 1 ml de 60:40 de ACN/agua con TFA al 2 % y se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en H₂O con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y después, se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9 mg, rendimiento del 41 %). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

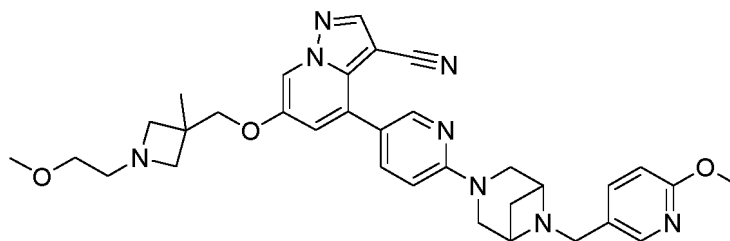
Ejemplo 454



6-((1,3-dimetilazetidín-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 453**, Etapa 2; 16 mg, 0,0298 mmol) en DMA 0,1 ml () se trató secuencialmente con formaldehído (11,2 μ l, 0,149 mmol) y NaBH(AcO)₃ (63,2 mg, 0,298 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %:agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1-HCO₃, se secó sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5,6 mg, rendimiento del 34 %). EM (apci) m/z = 551,3 (M+H).

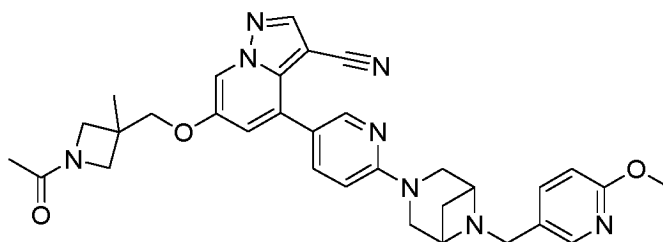
Ejemplo 455



6-((1-(2-metoxietil)-3-metilazetidín-3-il)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una mezcla de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 453**, Etapa 2; 17,3 mg, 0,03224 mmol) en DMA 0,15 ml () se trató secuencialmente con carbonato potásico (22,28 mg, 0,1612 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (6,06 μ l, 0,0645 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %:agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH, se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10,26 mg, rendimiento del 54 %). EM (apci) m/z = 595,3 (M+H).

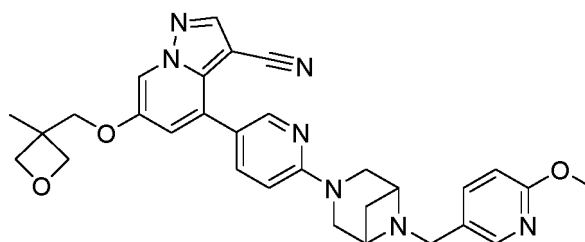
Ejemplo 456



6-((1-acetil-3-metilazetidín-3-il)metoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metilazetidín-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 453**, Etapa 2; 31,7 mg, 0,0591 mmol) en DCM () se trató secuencialmente con TEA (16,47 μ l, 0,1181 mmol) y anhídrido acético (6,32 μ l, 0,0886 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml) después se secó sobre $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en DCM (2 ml), después se purificó usando cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 56 %). EM (apci) m/z = 579,3 (M+H).

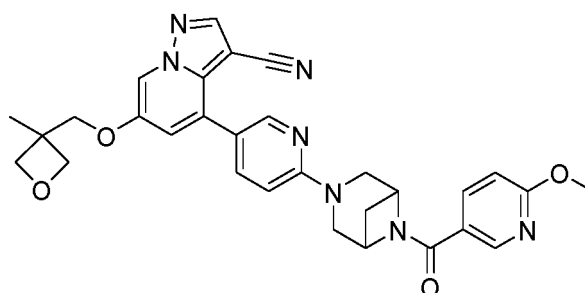
Ejemplo 457



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (6,2 mg, rendimiento del 20%) se preparó, se trató y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 432**, reemplazando (2-bromoetil)dimetilamina con 3-(bromometil)-3-metiloxetano. EM (apci) m/z = 538,3 (M+H).

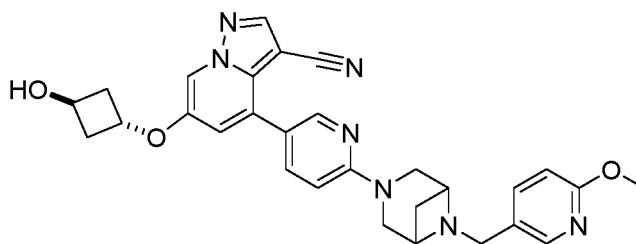
Ejemplo 458



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P72**; 36 mg, 0,077 mmol) en DCM (0,2 ml) se trató secuencialmente con HATU (35,13 mg, 0,0924 mmol), 3-(bromometil)-3-metiloxetano (10,60 μ l, 0,0924 mmol) y DIEA (53,29 μ l, 0,3080 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 d a temperatura ambiente, se añadió $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (4 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en fase de sílice (usando DCM al 0-20 %/MeOH como el eluyente de gradiente), después se trituró con MTBE para proporcionar el compuesto del título (1,13 mg, rendimiento del 3 %). EM (apci) m/z = 552,2 (M+H).

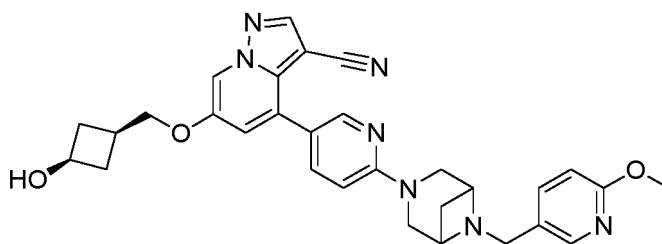
Ejemplo 459



6-(((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P78**; 55 mg, 0,14 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (22 mg, 0,16 mmol) y ácido acético glacial (1,6 µl, 0,027 mmol), después se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de tratarse con NaBH(AcO)₃ (43 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título como el éster TFA. El éster TFA se diluyó con MeOH (1 ml) y se trató con K₂CO_{3(s)} (0,19 g, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando acetona al 25 % en DCM con NH₄OH al 0,05 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 15 %). EM (apci) m/z = 524,2 (M+H).

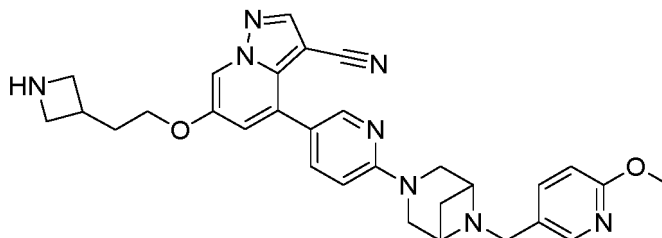
Ejemplo 460



6-(((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)metoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 25 mg, 0,0551 mmol) en DMA (551 µl) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (53,9 mg, 0,165 mmol) y (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis (10,9 mg, 0,0662 mmol), después se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (1 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,2 mg, rendimiento del 21%). EM (apci) m/z = 538,3 (M+H).

Ejemplo 461



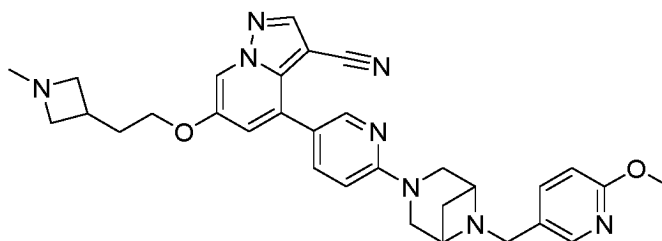
6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapas 1: Preparación de 3-(2-((3-ciano-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 50 mg, 0,110 mmol) en DMA (0,55 ml) se trató secuencialmente con K₂CO_{3(s)} (61 mg,

0,44 mmol) y 3-(2-yodoetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (41 mg, 0,13 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Se añadió 3-(2-yodoetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo adicional (41 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (70 mg, rendimiento cuantitativo). EM m/z = 637,4 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo Una solución de 3-(2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 40,1 mg, 0,0630 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se purificó por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 5-95 %/MeOH con NH₄OH al 1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (mg, 9 mg, rendimiento del 36,2 %). EM (apci) m/z = 537,2 (M+H).

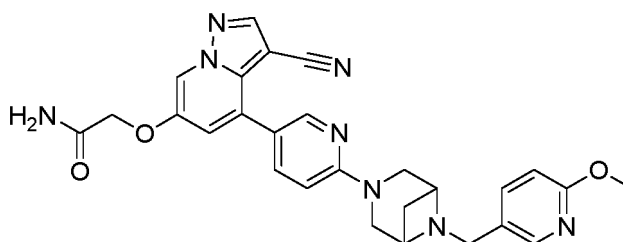
Ejemplo 462



4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-(1-metilazetidín-3-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 461**, Etapa 2; 34 mg, 0,0523 mmol) en DMA (0,26 ml) se trató secuencialmente con formaldehído (7,26 µl, 0,261 mmol) y NaBH(AcO)₃ (111 mg, 0,523 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %:agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 17%). EM (apci) m/z = 551,4 (M+H).

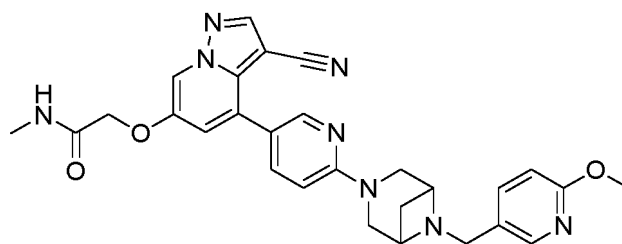
Ejemplo 463



2-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)acetamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 460**, excepto que la reacción se realizó a 60 °C, el ACN reemplazó a DMA como el disolvente de reacción, se usaron 4 equivalentes de Cs₂CO_{3(s)}, 2-bromoacetamida (1,5 equivalentes) reemplazó a (1*s*,3*s*)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, *cis* como el haluro de alquilo y la etapa de purificación se omitió. Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 96 %). EM (apci) m/z = 511,2 (M+H).

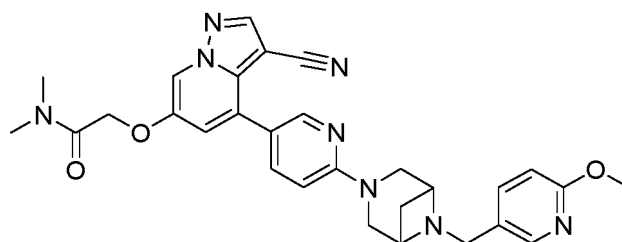
Ejemplo 464



2-((3-ciano-4-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N-metilacetamida

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 25 mg, 0,055 mmol) en DMA (551 µl) se trató secuencialmente con Cs₂CO_{3(s)} (72 mg, 0,22 mmol), KI (9,2 mg, 0,055 mmol) y 2-cloro-N-metilacetamida (8,9 mg, 0,083 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %:agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento del 29%). EM (apci) m/z = 525,2 (M+H).

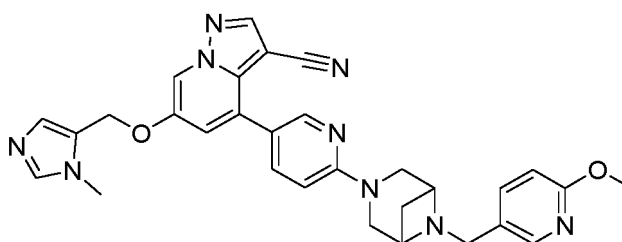
Ejemplo 465



2-((3-ciano-4-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título (5,74 mg, rendimiento del 16%) se preparó, se trató y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 432**, reemplazando (2-bromoetil)dimetilamina con cloroacetildimetilamina. EM (apci) m/z = 539,2 (M+H).

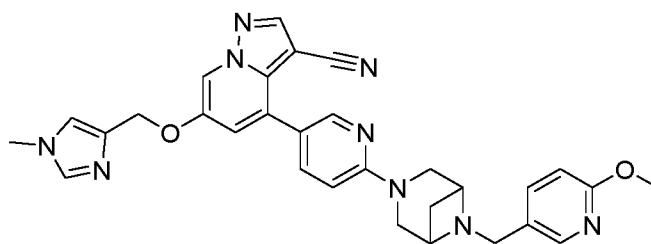
Ejemplo 466



4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (11 mg, rendimiento del 30%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 470**, excepto que se usaron 4 equivalentes de Cs₂CO_{3(s)}, y 5-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (1,5 equivalentes) reemplazó a clorhidrato de N-(2-cloroetil)-imidazol como el haluro de alquilo. EM (apci) m/z = 548,2 (M+H).

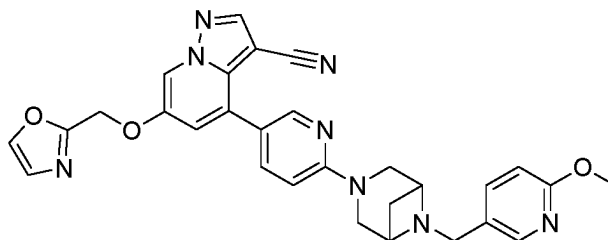
Ejemplo 467



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 25 mg, 0,055 mmol) en DMA (551 μ l) se trató secuencialmente con $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (54 mg, 0,17 mmol) y 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (11 mg, 0,083 mmol), después se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Los extractos orgánicos resultantes se purificaron por cromatografía sobre sílice (usando una columna de MeOH al 0-10 % con NH_4OH al 1 % como eluyente de gradiente) después, por una segunda cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % en EtOAc como eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 13 %). EM (apci) m/z = 548,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82, (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,66 (d, 1H).

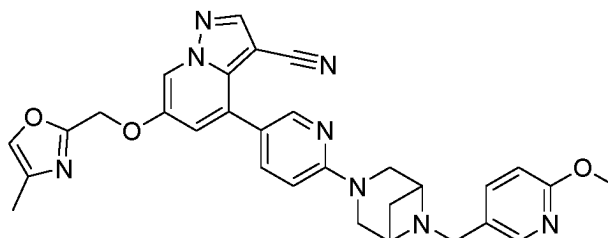
Ejemplo 468



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(oxazol-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (11 mg, rendimiento del 30%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 460**, excepto que la reacción se realizó a temperatura ambiente, el DMF reemplazó a DMA como el disolvente de reacción, se usaron 4 equivalentes de $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$, 2-clorometil-oxazol (2,9 equivalentes) reemplazó a (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis como el haluro de alquilo y el eluyente de gradiente usado en la purificación fue agua al 0-50 %/ACN con TFA al 0,1 %. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título. EM (apci) m/z = 535,2 (M+H)

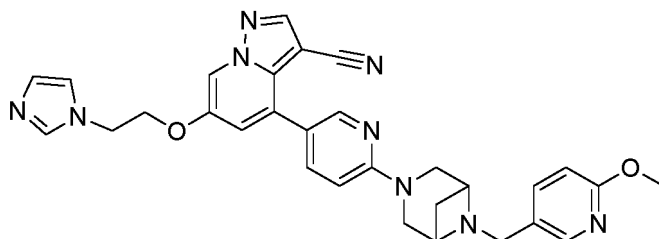
Ejemplo 469



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

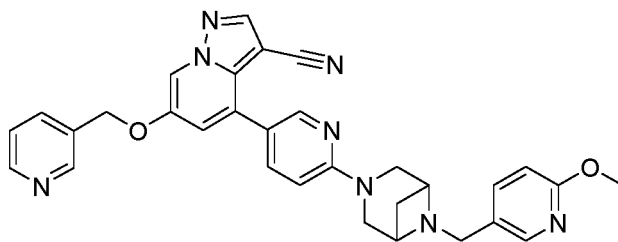
El compuesto del título (11 mg, rendimiento del 30%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 460**, excepto que la reacción se realizó a temperatura ambiente, el DMF reemplazó a DMA como el disolvente de reacción, se usaron 4 equivalentes de $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$, 2-(clorometil)-4-metiloxazol reemplazó a (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis como el haluro de alquilo y el eluyente de gradiente usado en la purificación fue agua al 0-50 %/ACN con TFA al 0,1 %. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título. EM (apci) m/z =

549,3 (M+H)

Ejemplo 470

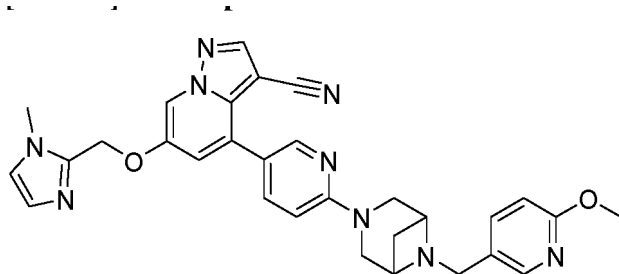
6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 30 mg, 0,066 mmol) en DMA (132 μ l) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (9,1 mg, 0,066 mmol) y clorhidrato de N-(2-cloroetil)-imidazol (13 mg, 0,079 mmol), después se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando 60:40 de MeCN/agua con TFA al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 52%). EM (apci) m/z = 548,3 (M+H).

Ejemplo 471

4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-yl)-6-(piridin-3-ylmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

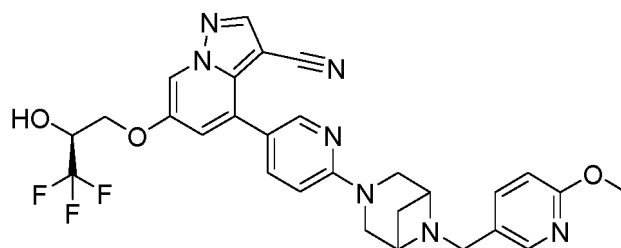
El compuesto del título (2,8 mg, rendimiento del 9 %) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 446**, excepto que se usó DMA en lugar de DMF, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$ y yodhidrato de 3-(yodometil)piridina (1,5 equivalentes) reemplazó a 1-(2-cloroetil)pirrolidina como el haluro de alquilo. EM (apci) m/z = 545,2 (M+H).

Ejemplo 472

4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piridin-3-yl)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-yl)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (2,8 mg, rendimiento del 9 %) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 446**, excepto que se usó DMA en lugar de DMF, se usaron 4 equivalentes de $Cs_2CO_{3(s)}$ y 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol reemplazó a 1-(2-cloroetil)pirrolidina como el haluro de alquilo. EM (apci) m/z = 548,3 (M+H).

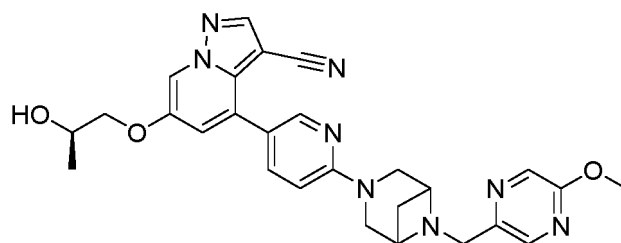
Ejemplo 473



4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-4-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 25 mg, 0,055 mmol) en DMA (551,3 μ l) se trató secuencialmente con $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (53,88 mg, 0,1654 mmol) y (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano (7,160 μ l, 0,08269 mmol), después se agitó durante una noche a 80 °C. Se introdujo (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano adicional (2,38 μ l) y la reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) después de nuevo por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en MeOH (5 ml), se pasó a través de una resina P1-HCO₃ y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (1 mg, rendimiento del 3%). EM (apci) m/z = 566,2 (M+H).

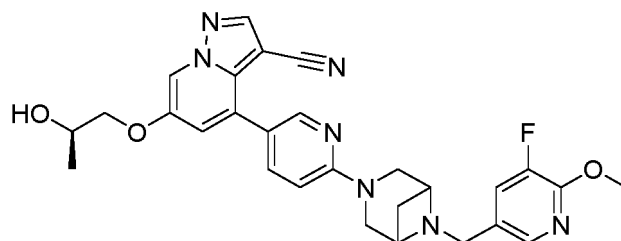
Ejemplo 474



6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P80**; 25 mg, 0,0404 mmol) en DCE (202 μ l) se trató secuencialmente con 5-metoxipirazin-2-carbaldehído (11 mg, 0,081 mmol), después con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (26 mg, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 48 %). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

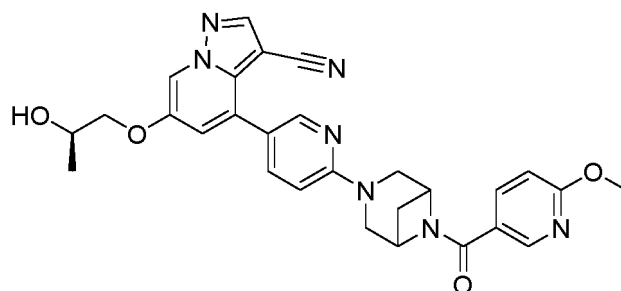
Ejemplo 475



4-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (1,36 mg, rendimiento del 6%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 474**, seguido por CLEM para completar la reacción y reemplazar 5-metoxipirazin-2-carbaldehído con 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído. EM (apci) m/z = 530,2 (M+H).

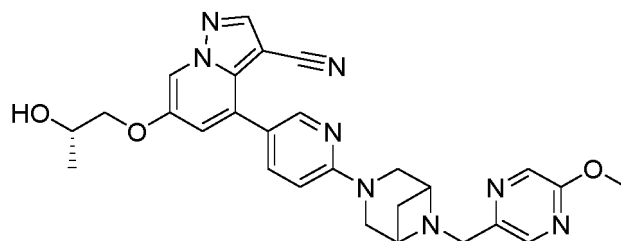
Ejemplo 476



6-((R)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P81**; 75 mg, 0,19 mmol) en DCM (3842 µl) se trató secuencialmente con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (35,30 mg, 0,2305 mmol), HATU (87,65 mg, 0,2305 mmol) y DIEA (133,8 µl, 0,7684 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente de EtOAc al 50-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-20 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (47,92 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 526,2 (M+H).

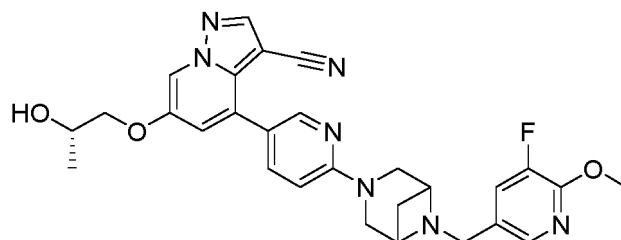
Ejemplo 477



6-((S)-2-hidroxipropoxi)-4-(6-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (7,91 mg, rendimiento del 38%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 474**, seguido por CLEM para la finalización de la reacción, reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P83**). EM (apci) m/z = 513,2 (M+H).

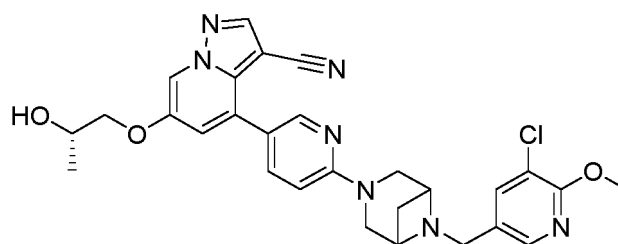
Ejemplo 478



4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (5,37 mg, rendimiento del 25%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 474**, seguido por CLEM para la finalización de la reacción, reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído con bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído y reemplazando 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P 83**). EM (apci) m/z = 530,2 (M+H).

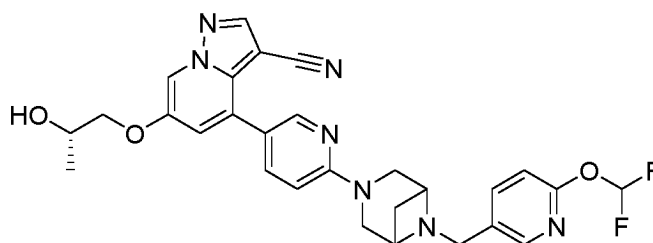
Ejemplo 479



4-(6-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título (4,66 mg, rendimiento del 26%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 474**, seguido por CLEM para la finalización de la reacción, reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído y reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P83**). EM (apci) m/z = 546,2 (M+H).

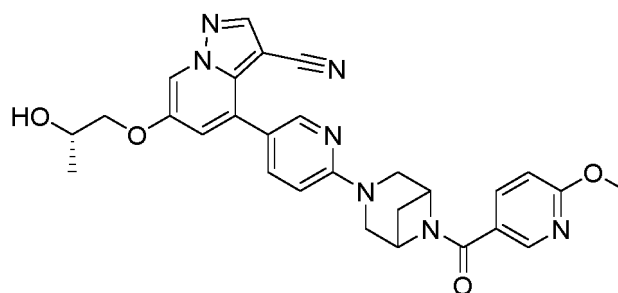
10 Ejemplo 480



4-(6-(6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 15 El compuesto del título (9,19 mg, rendimiento del 52%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 474**, seguido por CLEM para la finalización de la reacción, reemplazando 5-metoxipirazin-2-carbaldehído con 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído y reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo con bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P83**). EM (apci) m/z = 548,2 (M+H).

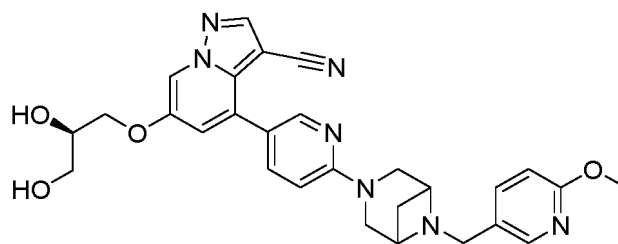
20 Ejemplo 481



6-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 25 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P83**; 20 mg, 0,032 mmol) en DCM (646,4 µl) se trató secuencialmente con ácido 2-metoxi-5-piridincarboxílico (5,942 mg, 0,03880 mmol), HATU (14,75 mg, 0,03880 mmol) y DIEA (22,53 µl, 0,1293 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando un gradiente de DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (13,85 mg, rendimiento del 81 %). EM (apci) m/z = 526,2 (M+H).

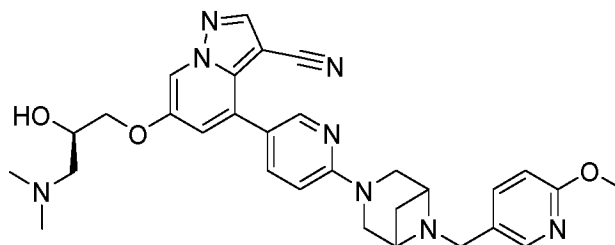
30 Ejemplo 482



6-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (5,74 mg, rendimiento del 16%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 460**, reemplazando (1s,3s)-3-(bromometil)ciclobutan-1-ol, cis con (R)-4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,2 equivalentes). EM (apci) m/z = 528,3 (M+H).

Ejemplo 483



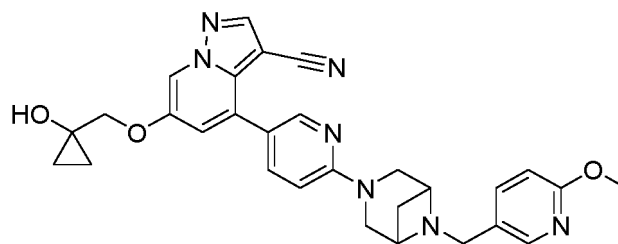
6-((R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de ((2R)-3-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo. Una solución de 6-hidroxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P71**; 50 mg, 0,110 mmol) en DMA (221 μ l) se trató secuencialmente con $K_2CO_3(s)$ (60,9 mg, 0,441 mmol) y (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)-2,3-oxiranilamina (22,9 μ l, 0,132 mmol), después se agitó durante 16 h a 60 °C. Se introdujo (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)-2,3-oxiranilamina adicional (9,54 μ l) y la reacción se agitó durante 16 h de nuevo a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y después con salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19,5 mg, rendimiento del 28 %). EM m/z = 627,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-((R)-3-amino-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ((2R)-3-((3-ciano-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1; 16,2 mg, 0,0258 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título asumiendo rendimiento cuantitativo. EM m/z = 527,3 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 6-((R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-((R)-3-amino-2-hidroxiopropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (19,5 mg, 0,0258 mmol) en DCM (258 μ l) se trató secuencialmente con formaldehído (19,2 μ l, 0,258 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (27,4 mg, 0,129 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y después con salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % FA como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6,2 mg, rendimiento del 43 %). EM (apci) m/z = 555,3 (M+H).

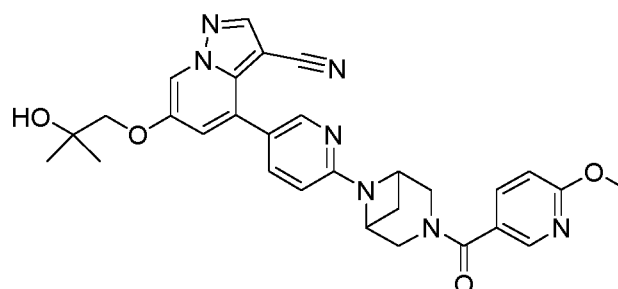
Ejemplo 484



6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P84**; 50,7 mg, 0,107 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (137,1 mg, 1,943 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató secuencialmente con NaBH(AcO)₃ (514,8 mg, 2,429 mmol) y 3 gotas de ácido acético glacial. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de introducir secuencialmente 6-metoxinicotinaldehído (29,3 mg, 0,213 mmol) y NaBH(AcO)₃ (45,2 mg, 0,213 mmol) adicionales. La mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. La sal TFA se diluyó con 4:1 de DCM:iPrOH, y se extrajo con NaHCO_{3(ac.)} saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 1-30 %-MeOH con NH₄OH al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13,2 mg, rendimiento del 24 %). EM (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Ejemplo 485



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo. En atmósfera inerte (N_{2(g)}), una suspensión agitada mecánicamente del éster *terc*-butilico del ácido 3,6-diaza-bicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico (49,3 g, 249 mmol) en DMSO (200 ml) se trató con 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 58 g, 178 mmol) y DIEA (93,1 ml, 533 mmol) se agitó 42 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2 l). La mezcla acuosa se agitó durante 15 min antes de añadirse Heptano (1 l). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 2 h. La suspensión bifásica resultante se filtró al vacío y los sólidos se aclararon secuencialmente con agua (3 x 200 ml) y heptano (3 x 200 ml) para proporcionar un producto mixto que contenía un 5-20 % del compuesto del título, 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo, junto con el regioisómero, 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio P43, etapa 1**) (92 g, rendimiento cuantitativo). La mezcla regioisomérica se llevó a la Etapa 2 sin separación (nota: el éster *terc*-butilico del ácido 3,6-diaza-bicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico puede isomerizarse parcialmente en el regioisómero, éster *terc*-butilico del ácido 3,6-diaza-bicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxílico, en estas condiciones de reacción.) EM (apci) m/z = 505,3 (M+H).

Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. En atmósfera inerte (N_{2(g)}), una solución a 0 °C de la mezcla de regioisómeros de 6-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo y 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa 1; 92 g, 182 mmol) en DCM (456 ml) se trató gota a gota, durante un periodo de 15 min, con TFA (281 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. En atmósfera inerte (N_{2(g)}), el aceite resultante se diluyó con MeOH (600 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución fría (0 °C) se trató gota a gota durante un periodo de 15 min con HCl 5 M en propanol (365 ml,

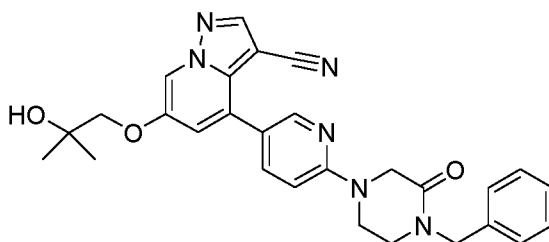
1823 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró al vacío, aclarándose los sólidos con MeOH (150 ml). En atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), los sólidos en bruto se suspendieron en 4:1 de MTBE:MeOH (500 ml), se enfriaron a 0 °C, después se trataron de nuevo con HCl 5 M en propanol (73 ml, 364,6 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró, acarándose los sólidos con 4:1 de MTBE:MeOH (200 ml). Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar una mezcla de producto que contenía un 5-20 % del compuesto del título, diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo junto con su regioisómero, diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43, etapa 2**) (80,2 g, rendimiento cuantitativo). La mezcla regioisomérica se llevó en la Etapa 3 sin separación. EM (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de la mezcla regioisomérica de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo junto con su regioisómero, diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Etapa 2; 2,16 g, 4,52 mmol) en DMSO (22,6 ml) se trató secuencialmente con ácido 6-metoxinicotínico (0,831 g, 5,43 mmol), DIEA (2,52 ml, 14,5 mmol) y HATU (2,06 g, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío y los sólidos se recogieron. Los sólidos se recrystalizaron en EtOAc caliente, enfriándose a temperatura ambiente durante una noche. El material cristalino se recogió por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó por cromatografía sobre sílice. El residuo de la purificación cromatográfica y los sólidos recogidos por filtración se combinaron y se disolvieron en ACN (12 ml). La mezcla se agitó a 82 °C, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (18 ml) y se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío para proporcionar una mezcla de producto (1,63 g, rendimiento del 67 %) que contenía un 5-20 % del compuesto del título, 6-(2-hidroxi-2-metil propoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo, junto con el regioisómero, 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La mezcla regioisomérica se separó en la Etapa 4.

Etapa 4: Aislamiento de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

Una solución de la mezcla regioisomérica de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo y 6-(2-hidroxi-2-metil propoxi)-4-(6-(6-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (50 mg, 0,0927 mmol) en 60:40 de ACN:agua con TFA al 2 % (1,2 ml) se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 25-75 %:agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar independientemente la sal TFA de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(6-metoxinicotinoil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La sal TFA se diluyó con $NaHCO_{3(ac.)}$ saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (26,4 mg, 53 % recuperado) libre del regioisómero. EM (apci) m/z = 540,3 (M+H).

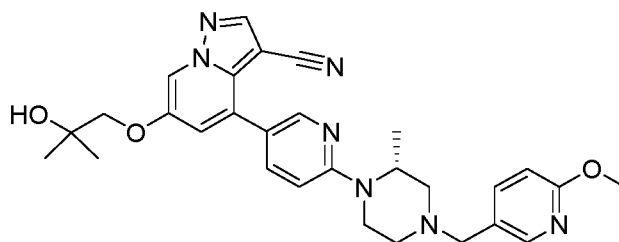
Ejemplo 486



4-(6-(4-bencil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

En un recipiente de microondas, se trató una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 25,0 mg, 0,0766 mmol) y 1-bencil-piperazin-2-ona (58,2 mg, 0,306 mmol) en DMA (2 ml) con TEA (52,0 μ l, 0,383 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas a 150 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título. La sal TFA se disolvió en 4:1 de DCM/iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac.)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14,3 mg, rendimiento del 38 %). EM (apci) m/z = 497,2 (M+H).

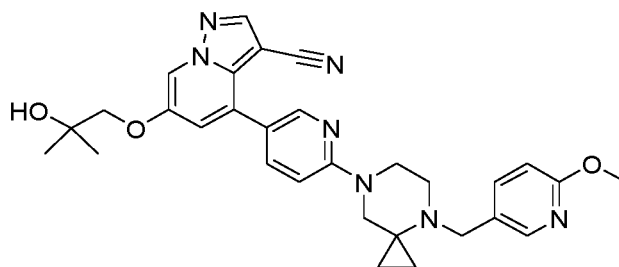
Ejemplo 487



(R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P85**; 13 mg, 0,0205 mmol) en DCE (512 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (5,62 mg, 0,0410 mmol) y NaBH(AcO)₃ (13,0 mg, 0,0615 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,80 mg, rendimiento del 17%). EM (apci) m/z = 528,3 (M+H).
- 10

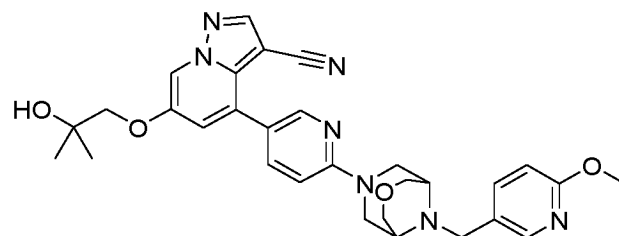
Ejemplo 488



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

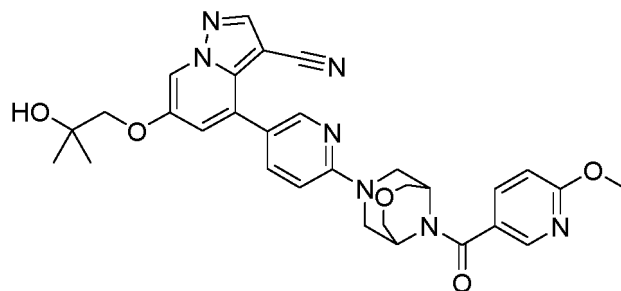
- 15 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P86**; 20 mg, 0,031 mmol) en DCE (155 μ l) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (8,5 mg, 0,062 mmol) y NaBH(AcO)₃ (20 mg, 0,093 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH₄OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,0 mg, rendimiento del 6%). EM (apci) m/z = 540,3 (M+H).
- 20

Ejemplo 489



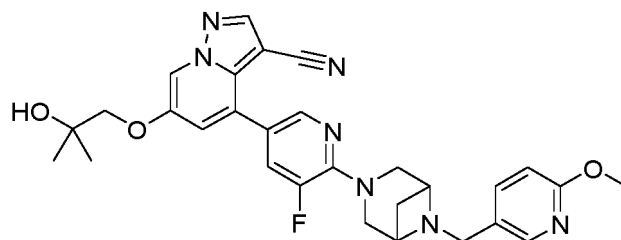
- 25 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(9-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P 87**; 28 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con TEA (27 μ l, 0,19 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (8,5 mg, 0,062 mmol) y NaBH(AcO)₃ (27 mg, 0,13 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 10 %/DCM con NH₄OH al 1 % como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (7,5 mg, rendimiento del 31 %). EM (apci) m/z = 556,3 (M+H).
- 30

Ejemplo 490

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(9-(6-metoxinicotiniloil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

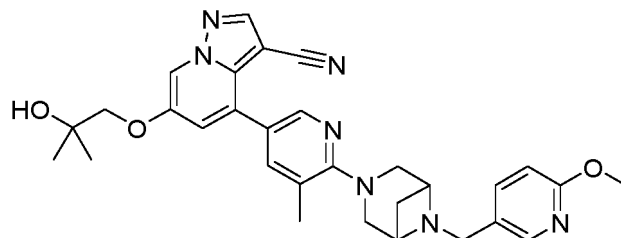
- 5 Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P87**; 28 mg, 0,042 mmol), ácido 6-metoxinicotínico (15 mg, 0,097 mmol) y HATU (27 mg, 0,071 mmol) en DMSO (600 μ l) se trató con TEA (27 μ l, 0,19 mmol). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, aclarándose con agua. Los sólidos se recogieron y se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 10 %/DCM con NH_4OH al 1 % como eluyente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 21 %). EM (apci) m/z = 570,2 (M+H).
- 10

Ejemplo 491

- 15 4-(5-fluoro-6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (14 mg, 0,0215 mmol) (**Intermedio P88**; 28 mg, 0,064 mmol) en DCE (108 μ l) se trató secuencialmente 6-metoxinicotinaldehído (5,90 mg, 0,0430 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (13,7 mg, 0,0646 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (6,17 mg, rendimiento del 53%). EM (apci) m/z = 544,2 (M+H).

20

Ejemplo 492

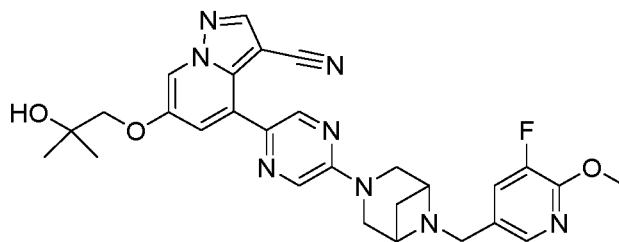
- 25 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P89**; 10 mg, 0,0155 mmol) en DCE (77,3 μ l) se trató secuencialmente 6-metoxinicotinaldehído (4,24 mg, 0,0309 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (9,83 mg, 0,0464 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3,41 mg, rendimiento del 41%).

30

EM (apci) $m/z = 540,2$ (M+H).

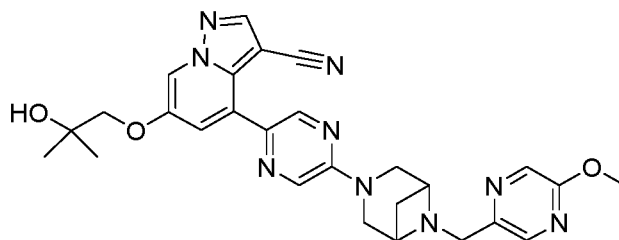
Ejemplo 493



5 4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio** P90; 25 mg, 0,0395 mmol) en DCE (197 μ l) se trató secuencialmente con 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído (12,2 mg, 0,0789 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (25,1 mg, 0,118 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después al 0-60 % (NH_4OH al 2 %/MeOH al 20 %/DCM al 78 %) en DCM como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (8,17 mg, rendimiento del 38%). EM (apci) $m/z = 545,2$ (M+H).

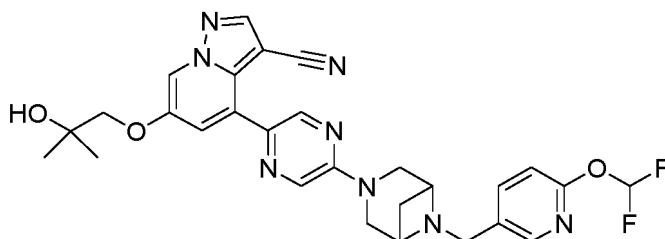
Ejemplo 494



15 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(6-((5-metoxipirazin-2-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (2,1 mg, rendimiento del 10%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 493**, reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído con 5-metoxipirazin-2-carboxaldehído. EM (apci) $m/z = 528,2$ (M+H).

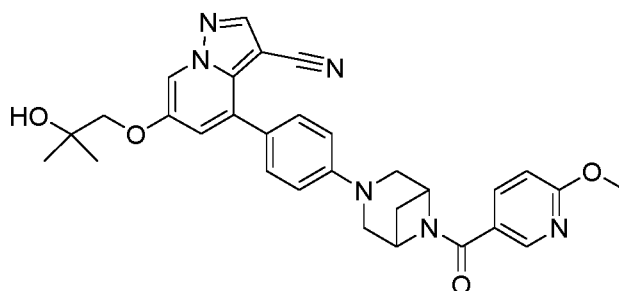
20 Ejemplo 495



4-(5-(6-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

25 El compuesto del título (3,81 mg, rendimiento del 17%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 493**, reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído con 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído EM (apci) $m/z = 563,2$ (M+H).

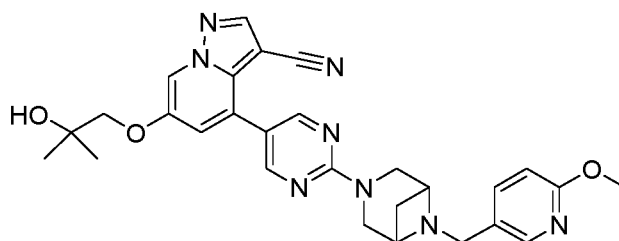
Ejemplo 496



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4-(6-(6-metoxinicotiniloil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(4-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)fenil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P49**; 20 mg, 0,05 mmol) en DCM (600 μ l) se trató secuencialmente con ácido 6-metoxinicotínico (8,350 mg, 0,05452 mmol), HATU (22,62 mg, 0,05948 mmol) y DIEA (34,54 μ l, 0,1983 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 50-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-20 % en EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (20,48 mg, rendimiento del 77 %). EM (apci) m/z = 539,2 (M+H).

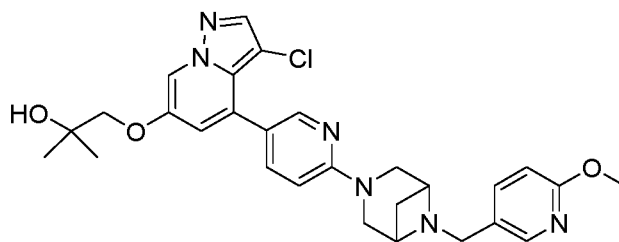
Ejemplo 497



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(2-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

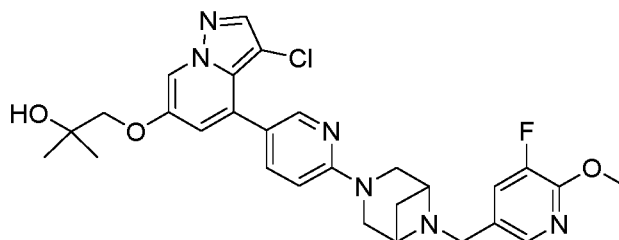
Una solución de diclorhidrato de 4-(2-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-5-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P91**; 54 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con 6-metoxinicotinaldehído (23 mg, 0,17 mmol), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (120 mg, 0,56 mmol) y DMA (500 μ l). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, rendimiento del 48 %). EM (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ejemplo 498



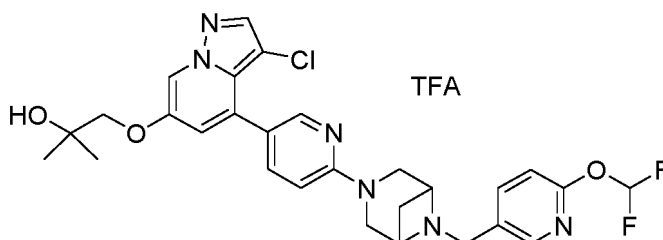
1-((3-cloro-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermedio P92**; 50 mg, 0,098 mmol) en DMA (750 μ l) se trató con TEA (150 μ l, 0,098 mmol), 6-metoxinicotinaldehído (40 mg, 0,29 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (62,1 mg, 0,293 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-20 % (NH_4OH al 2 %)/DCM con como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (49,5 mg, rendimiento del 95 %). EM (apci) m/z = 535,2 (M+H).

Ejemplo 499

1-((3-cloro-4-(6-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

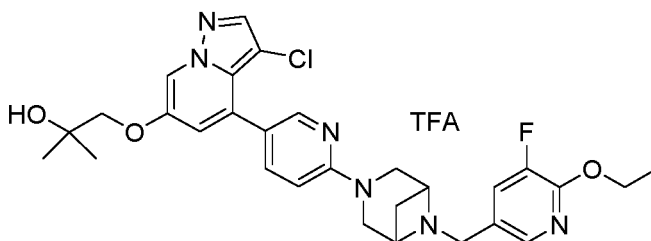
- 5 El compuesto del título (45 mg, rendimiento del 83%) se preparó y se purificó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 498**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído. EM (apci) m/z = 553,2 (M+H).

Ejemplo 500

- 10 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-cloro-4-(6-(6-(6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 498**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído, usando un exceso de TEA (6 equivalentes) y extendiendo la duración de la reacción de 3 h a durante una noche. Después de la cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), el compuesto

15 del título se aisló (17,2 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 571,2 (M+H).

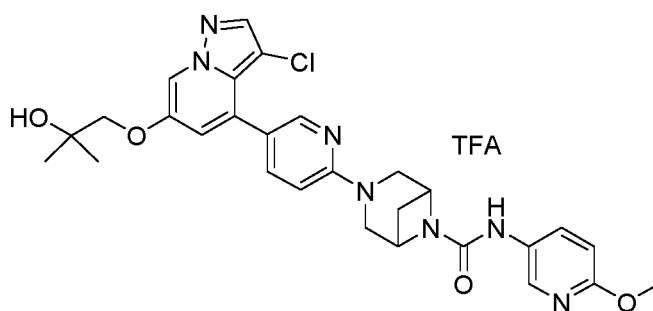
Ejemplo 501

- 20 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((3-cloro-4-(6-(6-(6-(6-(6-etoxy-5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para el **Ejemplo 498**, reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con 6-etoxy-5-fluoronicotinaldehído, usando un exceso de TEA (6 equivalentes) y extendiendo la duración de la reacción de 3 h a durante una noche. Después de la cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %/agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), el compuesto

25 del título se aisló (13,5 mg, rendimiento del 33 %) EM (apci) m/z = 567,2 (M+H).

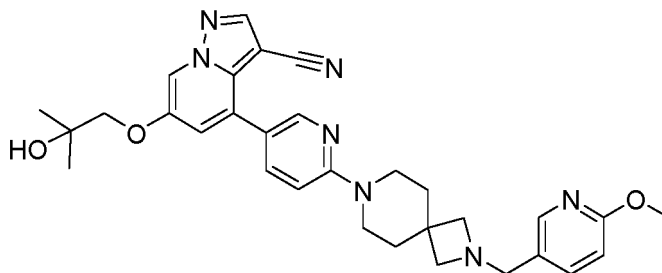
Ejemplo 502



2,2,2-trifluoroacetato de 3-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida

Una solución fría (0 °C) de trifosgeno (16,6 mg, 0,0561 mmol) en DCM (250 µl) se trató con DIEA (64,6 µl, 0,374 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (8,70 mg, 0,0701 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 1-((4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermedio P92**; 30 mg, 0,0467 mmol) a la solución fría (0 °C) de trifosgeno. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x) en una frita PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando agua al 5-95 %-ACN con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (11,5 mg, rendimiento del 44%). EM (apci) m/z = 564,2 (M+H).

Ejemplo 503

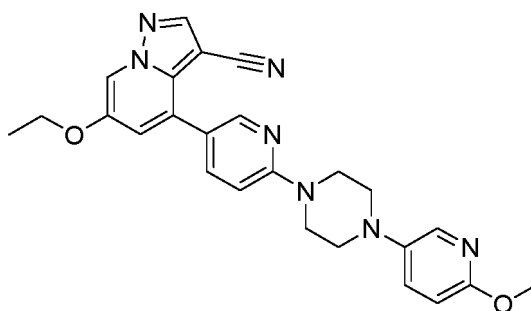


6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapas 1: Preparación de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo. A una suspensión de clorhidrato de 2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,381 mmol) en 1,2-dicloroetano (761 µl) se le añadió 6-metoxinicotinaldehído (104 mg, 0,761 mmol) seguido de triacetoxihidrobórato sódico (242 mg, 1,14 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 30-100 % en hexanos) para producir el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 76 %). CLEM m/z 348,2 (M+H).

Etapas 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano. A una solución de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,288 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). Después de agitarse a ta durante 1 h, la reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título, el cual se usó directamente en la siguiente etapa asumiendo rendimiento cuantitativo. CLEM m/z 248,1 (M+H). Etapas 3. Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano (131,1 mg, 0,27 mmol), 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P42**; 40 mg, 0,12 mmol) y K₂CO₃ (169 mg, 1,2 mmol) en DMSO (613 µl) se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua (10 ml cada uno). Después de la separación de fase, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía sobre sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos seguido de MeOH al 0-20 % en EtOAc) para producir el producto del título en forma de un sólido (16 mg, rendimiento del 24 %). CLEM m/z: 554,2 (M+H).

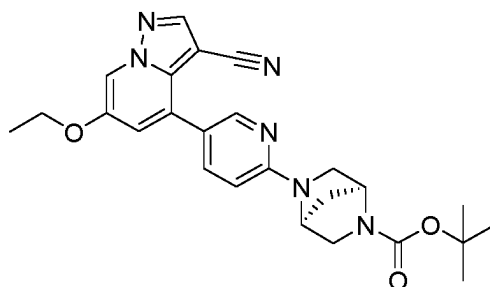
Ejemplo 504



6-etoxi-4-(6-(4-(6-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de 6-etoxi-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P94**; 50 mg, 0,12 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (23,04 μ l, 0,1780 mmol), K₂CO₃ (66,58 mg, 0,5934 mmol), Pd₂(dba)₃•CHCl₃ (6,142 mg, 0,005934 mmol) y X-phos (11,31 mg, 0,02373 mmol) en tolueno (1187 μ l) se roció con N_{2(g)} durante 30 segundos. Después de cerrar herméticamente el recipiente de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). Después de la separación de fase, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3 x 5 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na₂SO_{4(s)} anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-55 % en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (2,8 mg, rendimiento del 5 %). Una cantidad significativa de compuesto del título adicional permaneció en los extractos acuosos. Los extractos acuosos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-45 % en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente compuesto del título adicional (6 mg, rendimiento del 11 %). El compuesto del título aislado de ambas purificaciones cromatográficas se combinó (9 mg, rendimiento del 16 %). EM (apci) m/z = 456,2 (M+H).

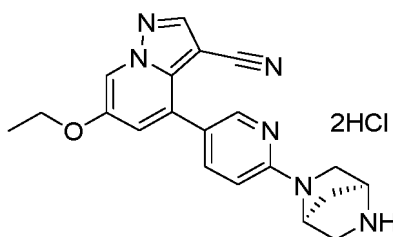
Ejemplo 505



(1S,4S)-5-(5-(3-ciano-6-etohipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 100 mg, 0,354 mmol), (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (84,3 mg, 0,425 mmol) y DIEA (185 μ l, 1,06 mmol) en DMSO (886 μ l) se agitó durante 23 h a 90 °C. Se introdujo (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo adicional (aprox. 20 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó durante un adicional de 3 d a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró al vacío, aclarándose los sólidos secuencialmente con diversas gotas de DMSO y MTBE (3 x 1 ml). El filtrado se vertió lentamente en agua (7 ml) y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión acuosa se filtró al vacío y los sólidos se aclararon con agua (3 x 5 ml) y heptano (3 x 5 ml). Los sólidos aislados de ambas filtraciones se combinaron para proporcionar limpiamente el compuesto del título (149,2 mg, rendimiento del 90 %). EM (apci) m/z = 461,2 (M+H).

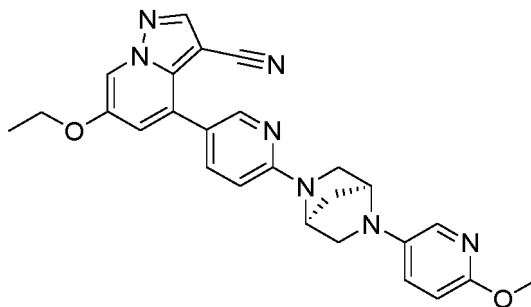
Ejemplo 506



diclorhidrato de 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

A temperatura ambiente, se trató una suspensión de (1S,4S)-5-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 505**; 88,8 mg, 0,193 mmol) en MeOH (386 μ l) con HCl concentrado (12 M) (321 μ l, 3,86 mmol). La solución resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente antes de diluirse con MeOH adicional (1 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en MTBE (2 ml) y MeOH (0,5 ml). La suspensión resultante se sometió a vórtice y se sonicó brevemente y después se filtró al vacío. Los sólidos se aclararon con MTBE y EtOAc y se secaron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (64,2 mg, rendimiento del 77 %). EM (apci) m/z = 361,2 (M+H).

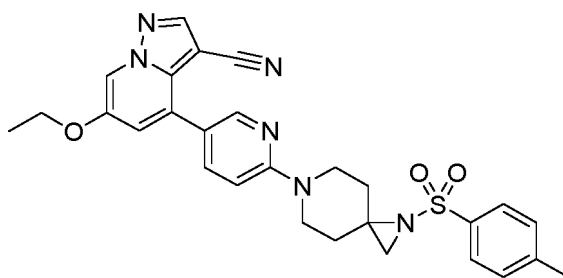
Ejemplo 507



6-etoxi-4-(6-((1S,4S)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 506**; 25 mg, 0,058 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (11,20 μ l, 0,08654 mmol), KOtBu (22,66 mg, 0,2019 mmol), Pd₂(dba)₃•CHC₃ (2,986 mg, 0,002885 mmol) y X-phos (5,501 mg, 0,01154 mmol) en tolueno (576,9 μ l) se roció con N_{2(g)} durante 30 segundos. Después de cerrar herméticamente el recipiente de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 2 d a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después, se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-65 % en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (12,5 mg, rendimiento del 44 %). EM (apci) m/z = 468,2 (M+H).

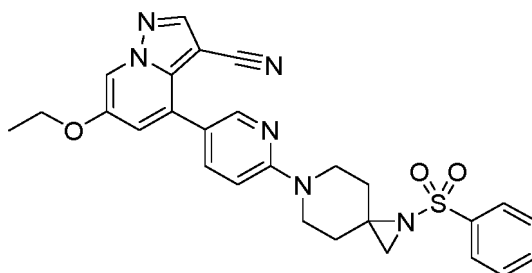
Ejemplo 508



6-etoxi-4-(6-(1-tosil-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P93**; 78,5 mg, 0,200 mmol), TsCl (114 mg, 0,600 mmol), DMAP (4,89 mg, 0,0400 mmol) y TEA (139 μ l, 1,00 mmol) en DCM (3 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se añadió TsCl adicional (38 mg, 0,20 mmol). Después de agitar durante un adicional de 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-50 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, rendimiento del 52 %). EM (apci) m/z = 529,2 (M+H).

Ejemplo 509



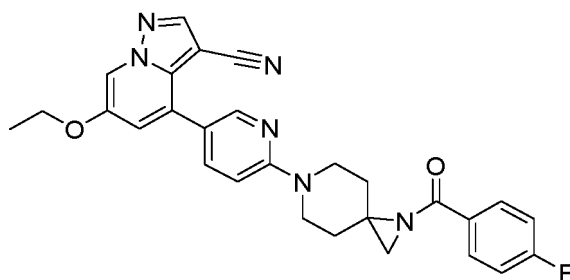
6-etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

5 Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (57 μ l, 0,41 mmol) en DCM (2 ml) se trató secuencialmente con cloruro de bencenosulfonilo (32,52 μ l, 0,2548 mmol) y DMAP (1,245 mg, 0,01019 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-70 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 50 %). EM (apci) m/z = 515,2 (M+H).

10 Los compuestos en la Tabla **FF** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe en la síntesis de 6-etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 509**), reemplazando cloruro de bencenosulfonilo con el cloruro de sulfonilo apropiado. Se omitió DMAP en la preparación del Ejemplo 510. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM. Los compuestos del título se aislaron después de la purificación cromatográfica usando un eluyente gradiente apropiado.

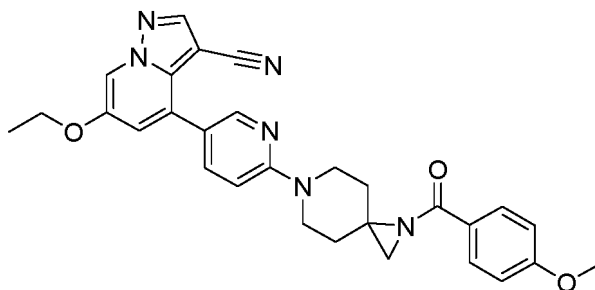
Tabla FF

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM apci (m/z)
510		6-etoxi-4-(6-(1-((4-fluorofenil) sulfonil)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	533,1 (M+H)
511		6-etoxi-4-(6-(1-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	546,1 (M+H)
512		6-etoxi-4-(6-(1-((4-metoxifenil)sulfonil)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	545,2 (M+H)



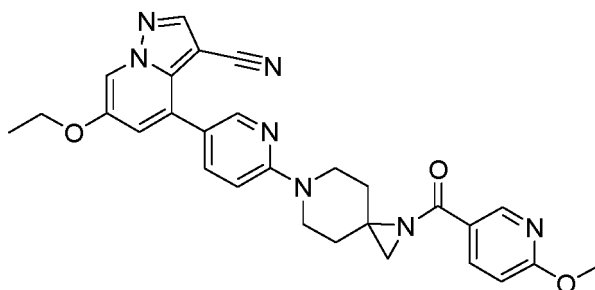
6-etoxi-4-(6-(1-(4-fluorobenzoyl)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,82 μ l, 0,4077 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 4-fluorobenzoylo (14,67 μ l, 0,1223 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,466 μ l, 0,1223 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se trató con DBU (2 gotas). La mezcla resultante se agitó durante un adicional de 15 h a temperatura ambiente y después durante 1,5 h a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-50 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, rendimiento al 22 %). EM (apci) m/z = 497,1 (M+H).

Ejemplo 514

6-etoxi-4-(6-(1-(4-metoxibenzoyl)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,8 μ l, 0,408 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 4-metoxibenzoylo (16,6 μ l, 0,122 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,47 μ l, 0,122 mmol), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se trató con DBU (2 gotas). La mezcla resultante se agitó durante un adicional de 15 h a temperatura ambiente y después durante 1,5 h a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-50 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, rendimiento al 6%). EM (apci) m/z = 509,2 (M+H).

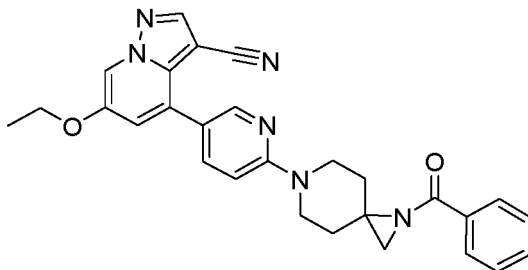
Ejemplo 515

6-etoxi-4-(6-(1-(6-metoxinicotinoyl)-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,8 μ l, 0,408 mmol) en DCM (1 ml) se trató con una solución de clorhidrato de cloruro de 6-metoxinicotinoylo (**Intermedio R22**; 21,0 mg, 0,122 mmol) en DCM (0,5 ml) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,46 μ l, 0,122 mmol), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se trató con DBU (61,6 μ l, 0,408 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente por

cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-50 % en Hexanos con TEA al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, rendimiento del 23 %). EM (apci) m/z = 510,2 (M+H).

Ejemplo 516

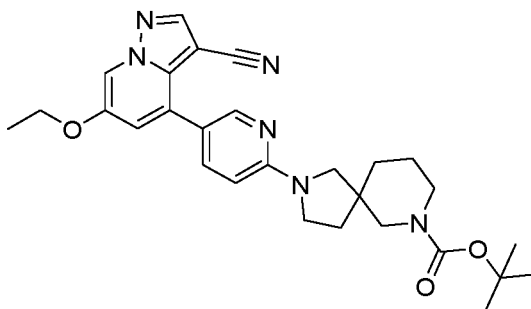


5 4-(6-(1-benzoyl-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-yl)piridin-3-yl)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Etapa 1: Preparación de metanosulfonato de (4-benzamido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metilo. Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P93**; 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (56,8 μ l, 0,408 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de benzoilo (14,2 μ l, 0,122 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MsCl (9,47 μ l, 0,122 mmol) y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100% en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, rendimiento al 48%). EM (apci) m/z = 479,1 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 4-(6-(1-benzoyl-1,6-diazaespiro[2,5]octan-6-yl)piridin-3-yl)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de metanosulfonato de (4-benzamido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metilo (Etapa 1; 28 mg, 0,049 mmol) en THF (1 ml) se trató con DBU (15 μ l, 0,097 mmol). La mezcla resultante se agitó 15 h a temperatura ambiente, después durante 1 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-50 % en Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, rendimiento al 94%). EM (apci) m/z = 479,1 (M+H).

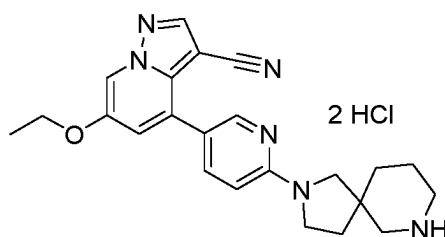
Ejemplo 517



2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 108 mg, 0,383 mmol), 2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,459 mmol) y DIEA (200 μ l, 1,15 mmol) en DMSO (957 μ l) se agitó durante 23 h a 90 °C. Se introdujo 2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo adicional (aprox. 20 mg, 0,083 mmol). La mezcla resultante se agitó durante un adicional de 3 d a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de filtrarse al vacío. Los sólidos aislados se aclararon con agua (3 x 5 ml), después se disolvieron en MTBE (25 ml). La solución de MTBE se secó sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-55 % en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 29%). EM (apci) m/z = 503,25 (M+H).

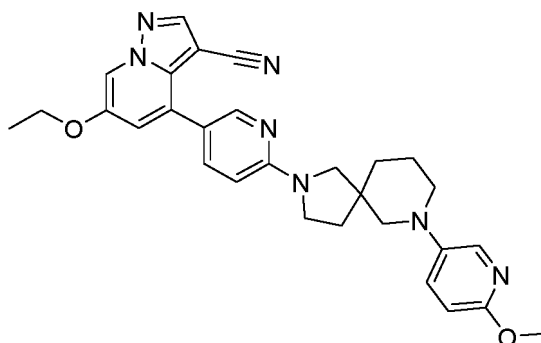
Ejemplo 518



diclorhidrato de 4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una solución de 2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo 517**; 54 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,1 ml) se trató con HCl 5-6 N en iPrOH (430 μ l, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a durante 1 h a temperatura ambiente antes de diluirse con MTBE (2 ml). La suspensión resultante se filtró al vacío y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto del título (45 mg, rendimiento del 87 %). EM (apci) m/z = 403,2 (M+H).

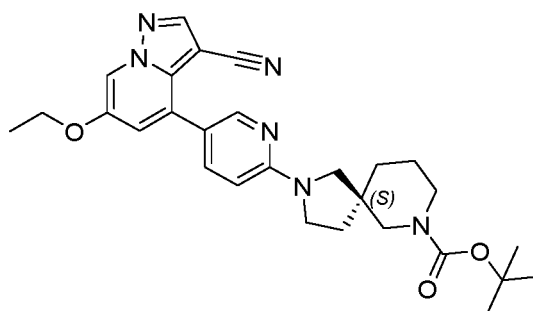
Ejemplo 519



- 6-etoxi-4-(6-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

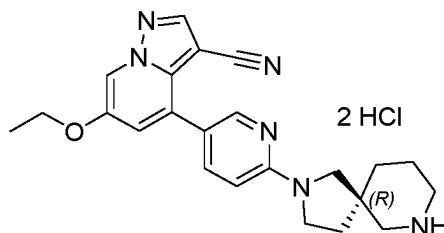
- Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 518**; 25 mg, 0,053 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (10,21 μ l, 0,07888 mmol), KOtBu (29,50 mg, 0,2629 mmol), Pd₂(dba)₃•CHC/3 (2,722 mg, 0,002629 mmol) y X-phos (5,014 mg, 0,01052 mmol) en tolueno (525,9 μ l) se roció con N_{2(g)} durante 30 segundos. Después de cerrarse herméticamente el recipiente de reacción en atmósfera de N_{2(g)}, la mezcla de reacción se agitó durante 26 h a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-50% en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 50%). EM (apci) m/z = 510,2 (M+H).

Ejemplo 520



- (S)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo

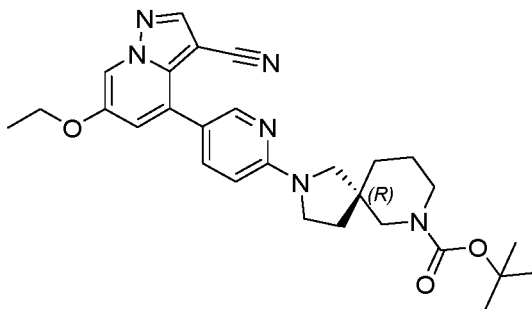
- Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 108 mg, 0,383 mmol), (S)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (adquirido de WuXi AppTec, 110 mg, 0,459 mmol) y DIEA (200 μ l, 1,15 mmol) en DMSO (957 μ l) se agitó durante 3 h a 90 °C. Se introdujo (S)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo adicional (18 mg, 0,075 mmol). La mezcla resultante se agitó durante un adicional de 24 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se filtró al vacío. Los sólidos aislados se aclararon con agua (3 x 5 ml) y se secaron a alto vacío durante una noche para proporcionar limpiamente el compuesto del título (166 mg, rendimiento del 84 %). EM (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Ejemplo 521

diclorhidrato de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Procedimiento A. Una solución de (S)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 520**; 150 mg, 0,298 mmol) en HCl 5-6 N en iPrOH (1,19 ml, 5,97 mmol) se agitó a durante 2 h a temperatura ambiente antes de diluirse con EtOH (1 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min y después, se filtró al vacío. Los sólidos aislados se aclararon secuencialmente con EtOH (3 x 200 μ l) y Et₂O (3 x 1 ml) y se reservaron. El filtrado se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo sólido se combinó con los sólidos a partir de la filtración y secado a alto vacío durante una noche para proporcionar limpiamente el compuesto del título (141 mg, rendimiento del 99 %). EM (apci) m/z = 403,2 (M+H).

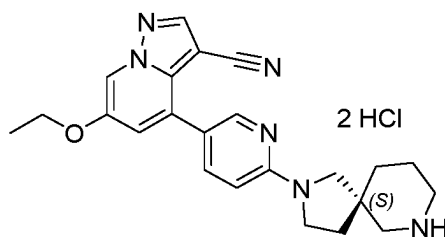
Procedimiento B. Se repartió diclorhidrato de 4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo racémico (**Ejemplo 518**; 10 mg, 0,021 mmol) entre Na₂CO_{3(ac.)} saturado y CHCl₃. Después de la separación de fase, los extractos orgánicos se disolvieron en una mezcla de disolventes de MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1) y después se sometieron a HPLC quiral SFC (ChiralTech IA; Disolvente A al 5 a 70 % en el Disolvente B; Disolvente A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Disolvente B = CO₂). Las fracciones que contenían el Pico 1 de esta separación quiral se aislaron, combinaron y concentraron al vacío para proporcionar (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (3,5 mg, rendimiento del 83 %). EM (apci) m/z = 403,2 (M+H). La quiralidad se asignó por comparación por HPLC quiral del material recogido del Pico 1 con diclorhidrato de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo preparado de acuerdo con el Procedimiento A para la preparación de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (3,5 mg, rendimiento del 83 %).

Ejemplo 522

(R)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P6**; 108 mg, 0,383 mmol), (R)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo (adquirido de WuXi AppTec, 110 mg, 0,459 mmol) y DIEA (200 μ l, 1,15 mmol) en DMSO (957 μ l) se agitó durante 3 h a 90 °C. Se introdujo (R)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo adicional (18 mg, 0,075 mmol). La mezcla resultante se agitó durante un adicional de 24 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de filtrarse al vacío. Los sólidos aislados se aclararon con agua (3 x 5 ml) y después se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar limpiamente el compuesto del título (180 mg, rendimiento del 93 %). EM (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Ejemplo 523

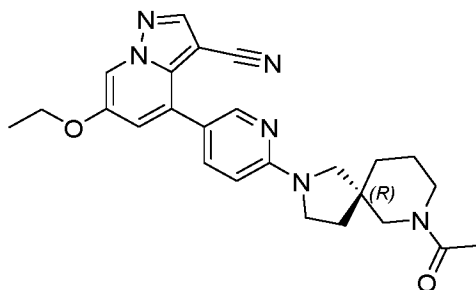


diclorhidrato de (S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Procedimiento A. Una solución de (R)-2-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4,5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 522**; 160 mg, 0,318 mmol) en HCl 5-6 N en iPrOH (1,27 ml, 6,37 mmol) se agitó a durante 2 h a temperatura ambiente antes de diluirse con EtOH (1 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min y después, se filtró al vacío. Los sólidos aislados se aclararon secuencialmente con EtOH (3 x 200 μ l) y Et₂O (3 x 1 ml) y se reservaron. El filtrado se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo sólido se combinó con los sólidos a partir de la filtración y secado a *lato* vacío durante una noche para proporcionar limpiamente el compuesto del título (141 mg, rendimiento del 93 %). EM (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Procedimiento B. Se repartió diclorhidrato de 4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo racémico (**Ejemplo 518**; 10 mg, 0,021 mmol) entre Na₂CO_{3(ac.)} saturado y CHCl₃. Después de la separación de fase, los extractos orgánicos se disolvieron en una mezcla de disolventes de MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1) y después se sometieron a HPLC quiral SFC (ChiralTech IA; Disolvente A al 5 a 70 % en el Disolvente B; Disolvente A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Disolvente B = CO₂). Las fracciones que contenían el Pico 2 de esta separación quiral se aislaron, combinaron y concentraron al vacío para proporcionar (S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (4 mg, rendimiento del 94 %). EM (apci) m/z = 403,2 (M+H). La quiralidad se asignó mediante la comparación por HPLC quiral del material preparado de acuerdo con el Procedimiento A para la preparación de (S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

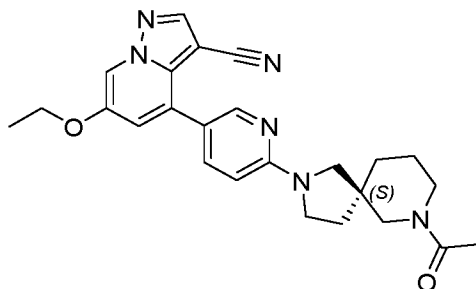
Ejemplo 524



(R)-4-(6-(7-acetil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de (S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 523**; 5,7 mg, 0,012 mmol) y cloruro de acetilo (1,3 μ l, 0,018 mmol) en DCM (60 μ l) se trató con DIEA (6,3 μ l, 0,036 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), después se lavó secuencialmente con NaHCO_{3(ac.)} saturado (1 ml) y agua (1 ml), se filtró a través de una frita PS y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg, rendimiento del 47 %). EM (apci) m/z = 445,2 (M+H).

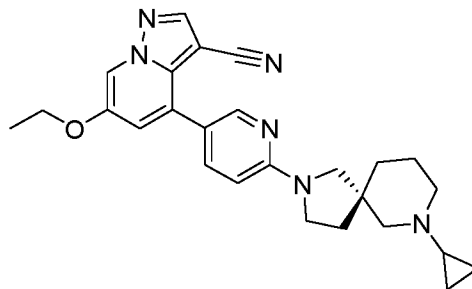
Ejemplo 525



(S)-4-(6-(7-acetil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 521**; 5,3 mg, 0,011 mmol) y cloruro de acetilo (1,2 μ l, 0,017 mmol) en DCM (56 μ l) se trató con DIEA (5,8 μ l, 0,033 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (1 ml), después se lavó secuencialmente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado (1 ml) y agua (1 ml), se filtró a través de una frita PS y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,6 mg, rendimiento del 32%). EM (apci) m/z = 445,2 (M+H).

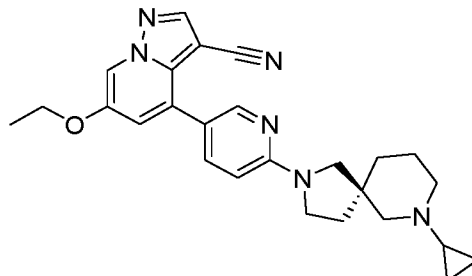
Ejemplo 526



(S)-4-(6-(7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de (S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 523**; 25 mg, 0,0526 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (52,9 μ l, 0,263 mmol), tamices moleculares de 4Å secos y ácido acético (63,2 μ l, 1,05 mmol) en MeOH (526 μ l) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de introducirse NaBH_3CN (19,8 mg, 0,316 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 27 h a 50 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (ACN de 5 al 50 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (9,7 mg, rendimiento del 42 %). EM (apci) m/z = 443,2 (M+H).

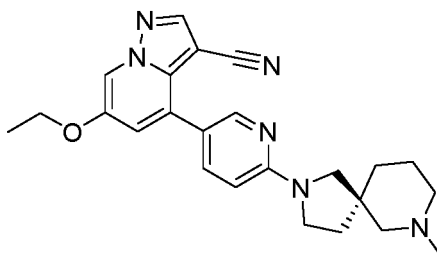
Ejemplo 527



(R)-4-(6-(7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 521**; 10 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) se trató secuencialmente con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (20 μ l, 0,099 mmol) y NaBH_3CN (3,1 mg, 0,050 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con ácido acético (14 μ l, 0,25 mmol) y $\text{Me}_4\text{N}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (13 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d antes de introducir secuencialmente (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (20 μ l, 0,099 mmol) y NaBH_3CN (3,1 mg, 0,050 mmol) adicionales. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 d, antes se añadieron tamices moleculares secos (20 mg). La mezcla se agitó durante un periodo final de 24 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con DCM (2 x 2 ml). El filtrado de DCM se lavó con $\text{NaOH}(\text{ac.})$ 1 N (1 ml) en una frita PS, después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 0-60 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,3 mg, rendimiento del 12 %). EM (apci) m/z = 443,2 (M+H).

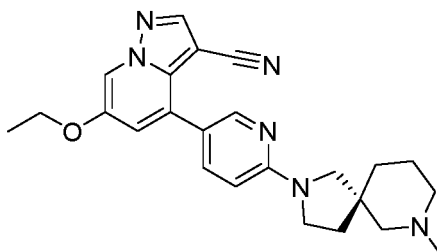
Ejemplo 528



(R)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 521**; 20 mg, 0,042 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua; 31,52 μ l, 0,4207 mmol) en DCM (210,3 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (178,3 mg, 0,8414 mmol), después se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (1 ml) y $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 2 M (1 ml). Después de la separación de fase, los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-40% en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (9,6 mg, rendimiento del 55%). EM (apci) m/z = 417,2 (M+H).

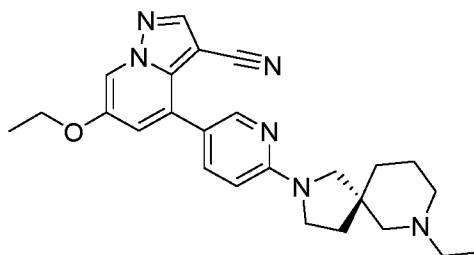
Ejemplo 529



(S)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de ((S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 523**; 15 mg, 0,032 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua; 23,7 μ l, 0,316 mmol) en DCM (158 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (134 mg, 0,631 mmol), después se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (1 ml) y $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 2 M (1 ml). Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc adicional (1 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95% en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13 mg, rendimiento del 99%). EM (apci) m/z = 417,25 (M+H).

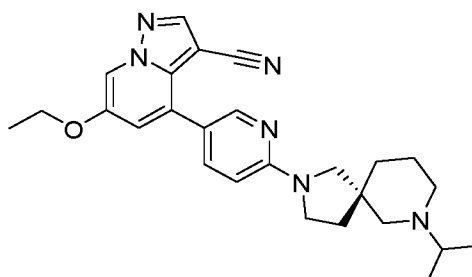
Ejemplo 530



(S)-6-etoxi-4-(6-(7-etil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de ((S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 523**; 15 mg, 0,032 mmol) y acetaldehído (7,5 mg, 0,063 mmol) en DCM (158 μ l) se trató con $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (40 mg, 0,19 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (1 ml) y $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 2 M (1 ml). Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc adicional (1 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-60% en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento del 63%). EM (apci) m/z = 431,2 (M+H).

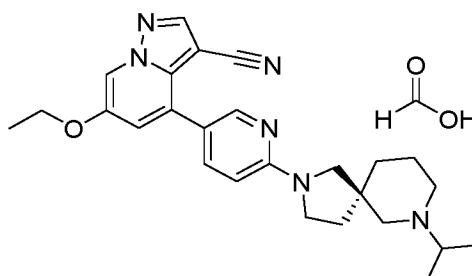
Ejemplo 531



(S)-6-etoxi-4-(6-(7-isopropil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de (S)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 523**; 15 mg, 0,032 mmol) y 2-yodopropano (5,90 mg, 0,0347 mmol) en DCM (158 μ l) se trató con DIEA (5,50 μ l, 0,0316 mmol), después el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 50 °C. Se introdujeron 2-yodopropano (una gota) y DIEA (una gota) adicionales, el recipiente se volvió a cerrar herméticamente y la mezcla se agitó durante un adicional de 2 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10,3 mg, rendimiento del 73 %). EM (apci) m/z = 445,3 (M+H).

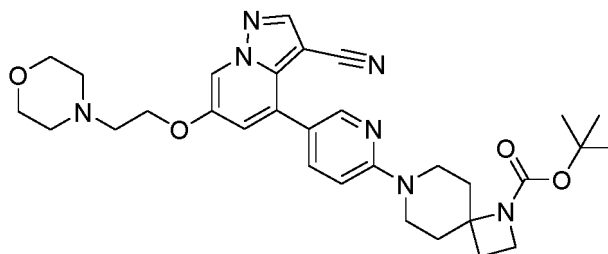
Ejemplo 532



formiato de (R)-6-etoxi-4-(6-(7-isopropil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

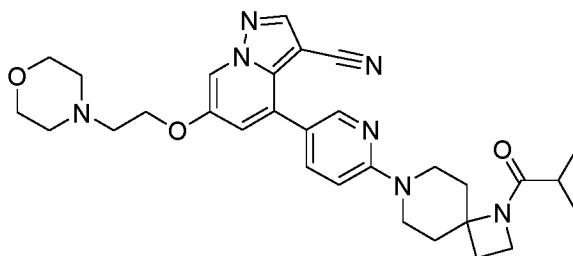
Una mezcla de diclorhidrato de (R)-4-(6-(2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 521**; 15 mg, 0,032 mmol) y 2-yodopropano (5,9 mg, 0,035 mmol) en DCM (158 μ l) se trató con DIEA (16 μ l, 0,035 mmol), después el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se introdujeron 2-yodopropano (una gota) y DIEA (una gota) adicionales, el recipiente se volvió a cerrar herméticamente y la mezcla se agitó durante un adicional 2 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-40 % en agua con ácido fórmico al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento del 48 %). EM (apci) m/z = 445,3 (M+H).

Ejemplo 533



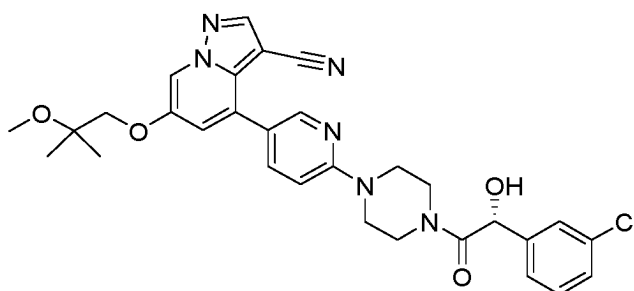
7-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinetoxy)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-1,7-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxy)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P95**; 400 mg, 1,09 mmol) en DMSO (2,5 ml) se trató con DIEA (570,5 μ l, 3,266 mmol) y 1,7-diazaespiro[3,5]nonano-1-carboxilato de *terc*-butilo (345,0 mg, 1,524 mmol) y después se agitó durante 17 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (10 ml), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se filtró. Los sólidos aislados se aclararon con agua y se secaron a alto vacío durante una noche para proporcionar limpiamente el compuesto del título (650,6 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 574,3 (M+H).

Ejemplo 534

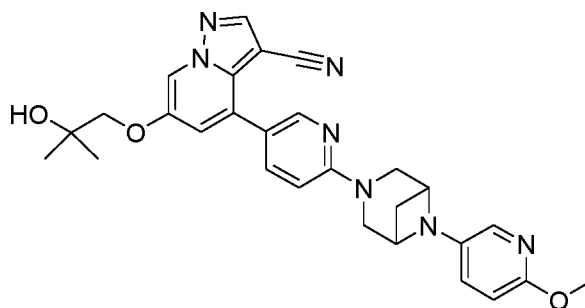
4-(6-(1-isobutiril-1,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 4-(6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P96**; 25 mg, 0,046 mmol) en DMA (500 μ l) se trató secuencialmente con DIEA (23,9 μ l, 0,137 mmol), ácido isobutírico (6,36 μ l, 0,0686 mmol) y HATU (26,1 mg, 0,0686 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con agua para disolver el precipitado y la solución se purificó directamente por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 %/agua como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg, rendimiento del 42 %). EM (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Ejemplo 535

(R)-4-(6-(4-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de diclorhidrato de 6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 246**; 25 mg, 0,052 mmol) y ácido (R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacético (10 mg, 0,052 mmol) en DCM (520 μ l) se trató secuencialmente con DIEA (55 μ l, 0,313 mmol) y HATU (22 mg, 0,057 mmol), después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando Acetona al 0-100 %/Hexanos como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (27 mg, rendimiento al 42 %). EM (apci) m/z = 575,2 (M+H).

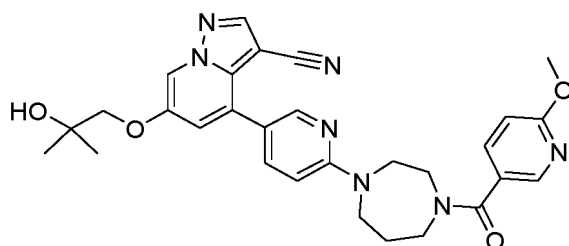
Ejemplo 536

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de diclorhidrato de 4-(6-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P43**; 100 mg, 0,210 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (40,66 μ l, 0,3142 mmol), KOtBu (117,5 mg, 1,047 mmol), Pd₂(dba)₃•CHC₃ (10,84 mg, 0,01047 mmol) y X-phos (19,97 mg, 0,04189 mmol) en tolueno (1047 μ l) se roció con N_{2(g)} durante 30 segundos. Después de cerrarse

herméticamente el recipiente en atmósfera de $N_2(g)$, la mezcla de reacción se agitó durante 90 min a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). Después de la separación de fase, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-55 % en agua, y de nuevo usando ACN al 5-45 % en agua como los eluyentes de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 4 %). EM (apci) m/z = 512,2 (M+H).

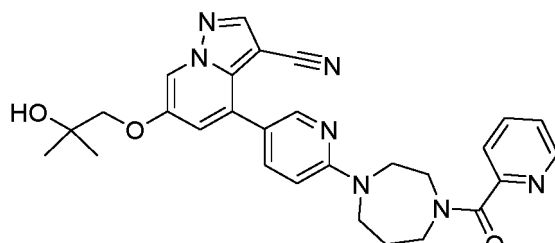
Ejemplo 537



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoyl)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P98**; 50 mg, 0,0788 mmol), DIEA (68,6 μ l, 0,394 mmol), HATU (89,9 mg, 0,236 mmol) y ácido 6-metoxinicotínico (36,2 mg, 0,236 mmol) en DMF (500 μ l) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con DIEA (50 μ l, 0,287 mmol), ácido 6-metoxinicotínico (30 mg, 0,196 mmol) y HATU (50 mg, 0,131 mmol) adicionales y se agitó durante un adicional de 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $NH_4Cl(ac.)$ saturado. Después de la separación de fase, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3x). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4(s)$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-20 % [NH_4OH] al 1 %/EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (42,7 mg, rendimiento cuantitativo). EM (apci) m/z = 542,3 (M+H).

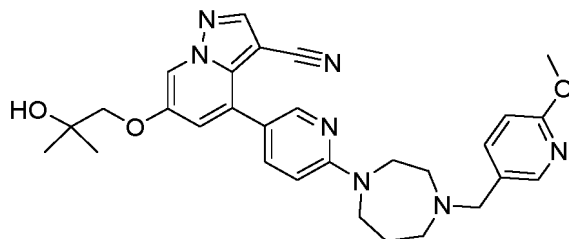
Ejemplo 538



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(picolinoil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (37,5 mg, rendimiento del 93 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para (6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(6-metoxinicotinoyl)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 537**), reemplazando ácido 6-metoxinicotínico con ácido picolínico. EM (apci) m/z = 512,25 (M+H).

Ejemplo 539

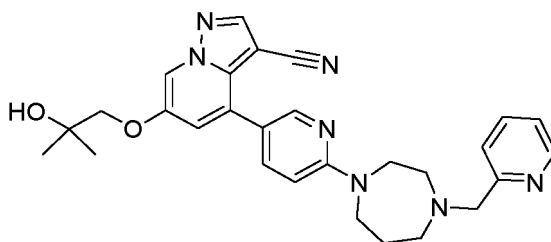


6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P98**; 50 mg, 0,0788 mmol), TEA (54,9 μ l, 0,394 mmol), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (50,1 mg, 0,236 mmol) y 6-metoxinicotinaldehído (32,4 mg, 0,236 mmol) en DMF (500 μ l) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado. Después de la separación de fase, los extractos acuosos se lavaron con DCM adicional (3x). Después, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-20 %/EtOAc como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (33,8 mg, rendimiento del 81 %). EM (apci) m/z = 528,3 (M+H).

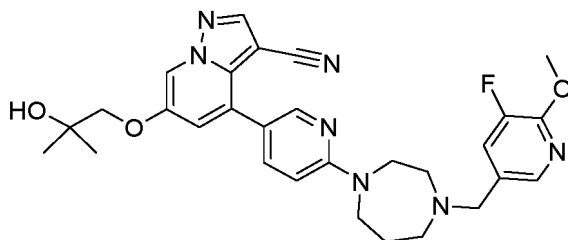
Ejemplo 540



6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (39 mg, rendimiento del 99 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 539**), reemplazando 6-metoxinicotinaldehído con picolinaldehído. EM (apci) m/z = 498,3 (M+H).

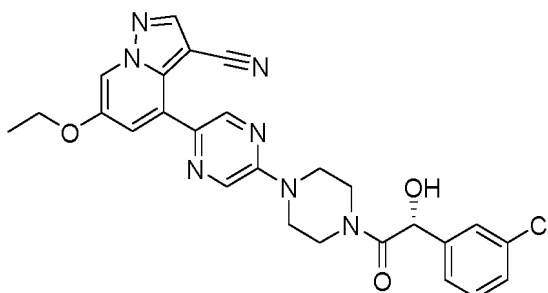
Ejemplo 541



4-(6-(4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P98**; 50 mg, 0,0788 mmol) en DMA (500 μ l) se trató con 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído (36,7 mg, 0,237 mmol), TEA (77 μ l, 0,55 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (50 mg, 0,237 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con TEA (77 μ l, 0,55 mmol), $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (50 mg, 0,237 mmol) y 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído (36,7 mg, 0,237 mmol) adicionales y después se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-25 %/MeOH como el eluyente de gradiente) y de nuevo por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 5-95 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar el compuesto del título impuro en forma de la sal TFA. La sal TFA se neutralizó con NaOH 1 M y salmuera, y después se extrajo con EtOAc. Después, los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 70 %). EM (apci) m/z = 546,2 (M+H).

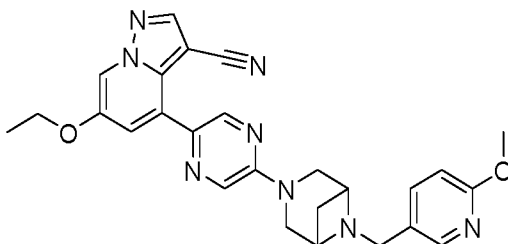
Ejemplo 542



(R)-4-(5-(4-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-etoxi-4-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P101**; 35 mg, 0,061 mmol), ácido (R)-(-)-3-cloroacético (14 mg, 0,073 mmol), HATU (25 mg, 0,067 mmol) en DCM (606 µl) se trató con DIEA (32 µl, 0,18 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando EtOAc al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % en EtOAc como los eluyentes de gradiente), y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con MeOH. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar limpiamente el compuesto del título (6 mg, rendimiento del 19 %). EM (apci) m/z = 518,1 (M+H).

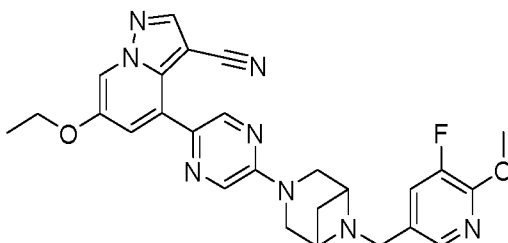
Ejemplo 543



6-etoxi-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P103**; 20 mg, 0,034 mmol) en DCM (679 µl) se trató con 6-metoxinicotinaldehído (14 mg, 0,10 mmol) y NaBH(AcO)₃ (36 mg, 0,17 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 %) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 92 %). EM (apci) m/z = 483,2 (M+H).

Ejemplo 544

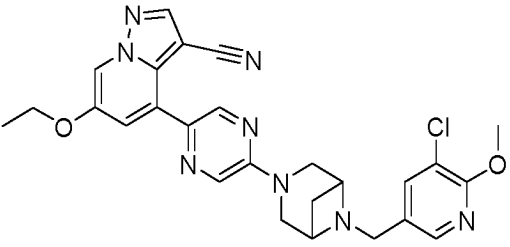
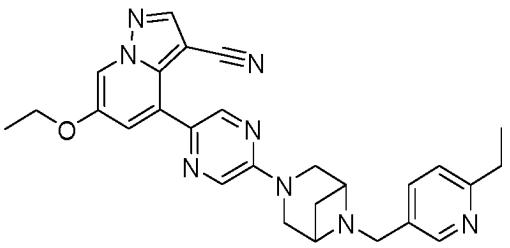
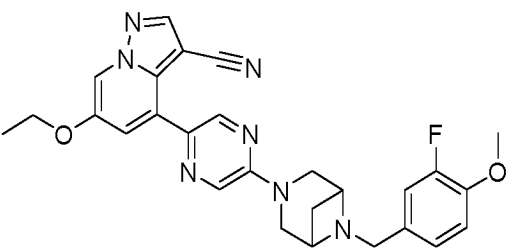
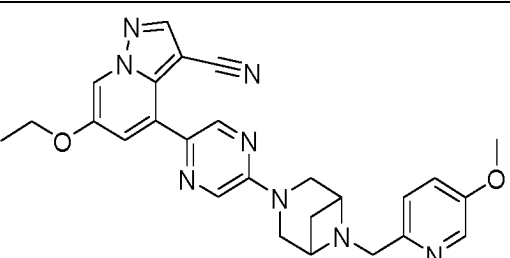


6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

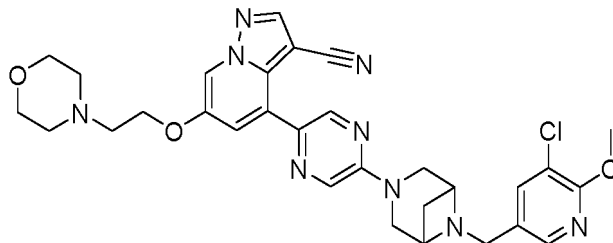
Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P103**; 20 mg, 0,034 mmol) en DCM (679 µl) se trató con 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído (16 mg, 0,10 mmol) y NaBH(AcO)₃ (36 mg, 0,17 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 82 %). EM (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Los compuestos en la Tabla **GG** se prepararon usando un procedimiento similar al que se describe en la síntesis de 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 544**), reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado. Las reacciones se monitorizaron para su finalización por CLEM, como tal las duraciones de las reacciones se ajustaron en consecuencia. Los compuestos del título se aislaron después de la purificación cromatográfica usando un eluyente gradiente apropiado.

Tabla GG

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM apci (m/z)
545		4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	517,1 (M+H)
546		6-etoxi-4-(5-(6-((6-etilpiridin-3-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	481,2 (M+H)
547		6-etoxi-4-(5-(6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a] piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)
548		6-etoxi-4-(5-(6-((5-metoxipiridin-2-il) metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il) pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)

Ejemplo 549

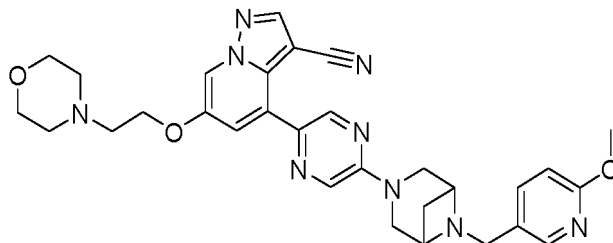


5 4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

10 Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P106**; 22,2 mg, 0,0329 mmol) en DCM (658,2 µl) se trató secuencialmente con 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (28,23 mg, 0,1646 mmol) y NaBH(AcO)₃ (69,75 mg, 0,3291 mmol), después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de disco de PVDF (0,45 µm). El filtrado se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-100 % en Hexanos, después MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como eluyentes de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío de manera azeotrópica con

Et₂O para proporcionar limpiamente el compuesto del título (13,08 mg, rendimiento del 66 %). EM (apci) m/z = 602,2 (M+H).

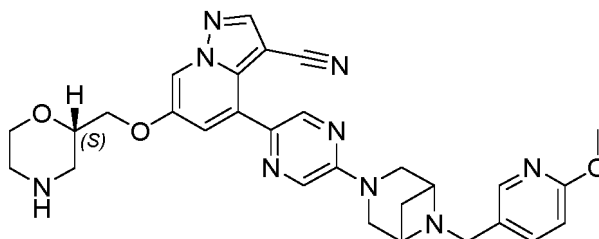
Ejemplo 550



- 5 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (2,07 mg, rendimiento del 7 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para la síntesis de 4-(5-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 549**), reemplazando (5-cloro-6-metoxinicotinaldehído con 6-metoxinicotinaldehído, y añadiendo una purificación cromatográfica adicional (usando una columna de sílice y MeOH al 0-10 % en EtOAc como el eluyente de gradiente). EM (apci) m/z = 568,3 (M+H).

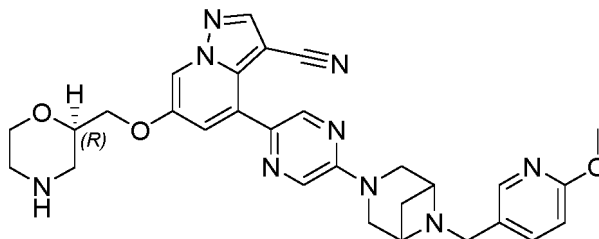
Ejemplo 551



- 15 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

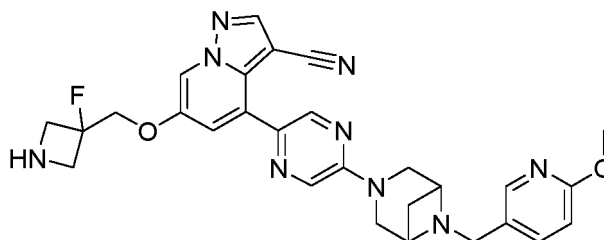
Una solución de (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P112**; 55,9 mg, 0,0855 mmol) en DCM (2,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal TFA. El residuo de sal TFA se purificó y se convirtió a la base libre por cromatografía sobre sílice (usando DCM al 0-20 %/MeOH/NH₄OH al 2 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 40 %). EM (apci) m/z = 554,3 (M+H).

Ejemplo 552



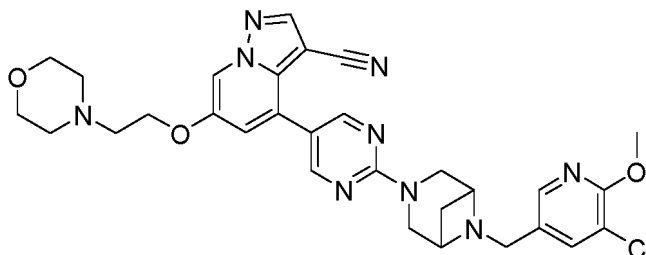
- 25 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((R)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título (1,6 mg, rendimiento del 3 %) se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito para la síntesis de 4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-6-(((S)-morfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 551**), reemplazando (2S)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P112**) con (2R)-2-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P111**). EM (apci) m/z = 554,3 (M+H).

Ejemplo 553

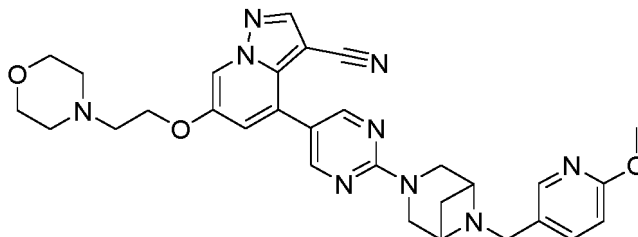
6-((3-fluoroazetidin-3-yl)methoxy)-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirazin-2-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- 5 Una solución de 3-(((3-ciano-4-(5-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirazin-2-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-6-yl)oxi)methyl)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio P115**; 48 mg, 0,075 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con TFA (1 ml, 13,1 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con DCM (10 ml) y se neutralizó extrayendo con NaHCO_{3(ac.)} saturado (10 ml). La mezcla bifásica se extrajo con DCM adicional (3x) y los extractos de DCM combinados se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM (1 ml) y pentano (5 ml). El precipitado que se formó se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 49 %). EM (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Ejemplo 554

- 15 4-(2-(6-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirimidin-5-yl)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

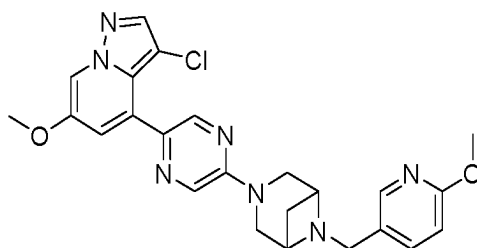
- Una mezcla de 5-cloro-6-metoxinicotinaldehído (59,56 mg, 0,3471 mmol), 4-(2-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirimidin-5-yl)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P117**; 31 mg, 0,069 mmol) y NaBH(AcO)₃ (147,1 mg, 0,6943 mmol) en DCM (694,3 µl) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en EtOAc con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (15,19 mg, rendimiento del 35 %). EM (apci) m/z = 602,3 (M+H).

Ejemplo 555

- 25 4-(2-(6-((6-metoxipiridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirimidin-5-yl)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

- Una mezcla de 6-metoxinicotinaldehído (47,6 mg, 0,347 mmol), 4-(2-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pirimidin-5-yl)-6-(2-morfolinetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermedio P117**; 31 mg, 0,069 mmol) y NaBH(AcO)₃ (147 mg, 0,694 mmol) en DCM (694 µl) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 0-10 % en DCM con NH₄OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente) para proporcionar limpiamente el compuesto del título (7,37 mg, rendimiento del 19%). EM (apci) m/z = 568,3 (M+H).

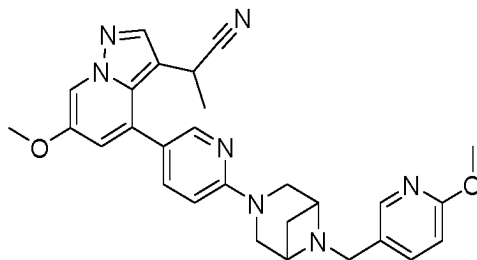
Ejemplo 556



3-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano

Una mezcla de 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**Intermedio P98**; 75 mg, 0,24 mmol), 3-(5-cloropirazin-2-il)-6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R25**; 108 mg, 0,16 mmol), X-phos (15 mg, 0,032 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,4 mg, 0,0081 mmol) en dioxano (810 μl) se trató con $\text{K}_3\text{PO}_4(\text{ac.})$ 2 M (243 μl , 0,49 mmol). La mezcla se roció con $\text{Ar}_{(\text{g})}$ y después el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo secuencialmente con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (usando MeOH al 10 % en DCM con NH_4OH al 0,1 % como el eluyente de gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío y el residuo se trituró con DCM (0,5 ml) y pentano (1 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar limpiamente el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 13 %). EM (apci) $m/z = 478,1$ (M+H).

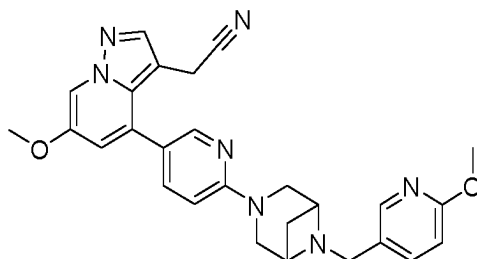
Ejemplo 557



2-(6-metoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propanonitrilo

Una mezcla de 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)propanonitrilo (**Intermedio P120**; 33 mg, 0,12 mmol), 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R28**; 42 mg, 0,099 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0,0099 mmol) y $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (250 μl , 0,50 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó durante 15 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 0-30 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), se convirtió a la base libre con NaHCO_3 (ac.) saturado, se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar limpiamente el compuesto del título (33 mg, rendimiento del 67 %). EM (apci) $m/z = 496,2$ (M+H).

Ejemplo 558



2-(6-metoxi-4-(6-(6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetónitrilo

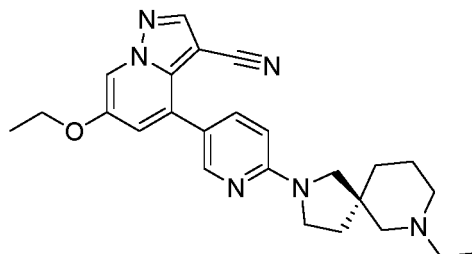
Una mezcla de 2-(4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)acetónitrilo (**Intermedio P122**; 32 mg, 0,12 mmol), 6-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**Intermedio R28**; 42 mg, 0,099 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0,0099 mmol) y $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (250 μl , 0,50 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó durante 15 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se

purificó por cromatografía C18 de fase inversa (usando ACN al 0-30 % en agua con TFA al 0,1 % como el eluyente de gradiente), se convirtió a la base libre con NaHCO_3 (ac.) saturado, se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar limpiamente el compuesto del título (36 mg, rendimiento del 75%). EM (apci) $m/z = 482,2$ (M+H).

- 5 Los compuestos en la Tabla HH se prepararon usando un procedimiento similar al que se ha descrito en la síntesis de 6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 544**), reemplazando 5-fluoro-6-metoxinicotinaldehído con el aldehído apropiado.

Tabla HH

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	EM apci (m/z)
559		6-etoxi-4-(5-(6-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	497,2 (M+H)
560		6-etoxi-4-(5-(6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	471,2 (M+H)

Ejemplo 561

- 10 (R)-6-etoxi-4-(6-(7-etil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto se preparó usando un procedimiento similar al que se ha descrito en la síntesis de (R)-6-etoxi-4-(6-(7-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 528**), reemplazando formaldehído con acetaldehído. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (ACN del 5 al 45 % en agua con TFA al 0,1 %) seguido de una base libre con NaHCO_3 (sat.) para producir el producto del título en forma de un sólido (3,9 mg, rendimiento del 29 %). EM (apci) $m/z = 431,3$ (M+H).

Abreviaturas:

18-Corona-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
(±)-BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
Bis(pinacolato)diboro	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Trifluoruro de boro dietileterato
Boc	grupo <i>tert</i> -butil carboxilato

(continuación)

Boc-anhídrido	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
n-BuLi	n-butilitio o 1-butilitio
s-BuOH	Sec-Butanol o 2-Butanol
t-BuOH	<i>terc</i> -Butanol o 2-Metilpropan-2-ol
CuI	Yoduro de cobre (I)
Cu(OAc) ₂	Diacetato de cobre (II)
d	día, días
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
Agua DI	Agua desionizada
dioxano	1,4-dioxano
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMP	Peryodinano de Dess-Martin; 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DMSO	Dimetilsulfóxido
dioxano	1,4-dioxano
EDC-HCl	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de Etilo
EtOH	Etanol
equiv.	equivalente
Papel GF/F	Papel de filtro de microfibra de vidrio GF/F
h	hora, horas
HATU	Hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de 3-[bis(dimetilamino)metiliumil]-3H-benzotriazol-1-óxido o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOAc	Ácido acético
iPrOH	Isopropanol
<i>i</i> -PrMgCl	cloruro de isopropil magnesio
KOAc	Acetato potásico
CLEM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
MeOH	Metanol
Me ₄ N(AcO) ₃ BH	Triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio
min	minuto, minutos
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MSH	o-(mesitilsulfonil)hidroxilamina
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
NCS	N-Clorosuccinimida
NBS	N-Bromosuccinimida

(continuación)

NIS	N-Yodosuccinimida
NaBH(AcO) ₃	Triacetoxiborohidruro sódico
NH ₄ OAc	Acetato de amonio
Pd al 10 %/C	Paladio al 10 % en peso (base seca), carbono activo, húmedo, Degussa
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PdCl ₂ (dppp)•CH ₂ Cl ₂	Complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) diclorometano
Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃	Complejo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dicloruro de paladio(II)bis(trifenilfosfina),
PPh ₃	Trifenilfosfina
resina P1-HCO ₃	Estratosferas MP-HCO ₃
PPTS	p-Toluenosulfonato de piridinio
Frita PS	Biotage® "Separadores de fase Isolite®"
Papel PS	Papel de filtro de separadores de fase con tratamiento de silicona Whatman®
Disco PVDF (0,45 µm)	Membrana de difluoruro de polivinilideno con un tamaño de poro de 0,45 micrómetros
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA	Trietilamina
Tf-O-Tf	trifluorometanosulfónico anhídrido
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
Trifosgeno	(bis(triclorometil)carbonato
TsCl	Cloruro de 4-toluenosulfonilo
X-Phos	diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Array BioPharma, Inc.

<120> COMPUESTOS DE PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE CINASA RET

<130> 40449-0062WO1

5 <150> 62/406.252

<151> 10/10/2017

<150> 62/447.850

<151> 18/01/2017

10 <150> 62/491.164

<151> 27/04/2017

<150> 62/554.817

<151> 06/09/2017

<150> 62/566.093

<151> 29/09/2017

15 <160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1114

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Met 1	Ala	Lys	Ala	Thr 5	Ser	Gly	Ala	Ala	Gly 10	Leu	Arg	Leu	Leu	Leu 15	Leu
Leu	Leu	Leu	Pro 20	Leu	Leu	Gly	Lys	Val 25	Ala	Leu	Gly	Leu	Tyr 30	Phe	Ser
Arg	Asp	Ala 35	Tyr	Trp	Glu	Lys	Leu 40	Tyr	Val	Asp	Gln	Ala 45	Ala	Gly	Thr
Pro 50	Leu	Leu	Tyr	Val	His	Ala 55	Leu	Arg	Asp	Ala	Pro 60	Glu	Glu	Val	Pro
Ser 65	Phe	Arg	Leu	Gly	Gln	His 70	Leu	Tyr	Gly	Thr 75	Tyr	Arg	Thr	Arg	Leu 80
His	Glu	Asn	Asn	Trp 85	Ile	Cys	Ile	Gln	Glu 90	Asp	Thr	Gly	Leu	Leu 95	Tyr
Leu	Asn	Arg	Ser 100	Leu	Asp	His	Ser	Ser 105	Trp	Glu	Lys	Leu	Ser 110	Val	Arg

ES 2 805 087 T3

Asn	Arg	Gly	Phe	Pro	Leu	Leu	Thr	Val	Tyr	Leu	Lys	Val	Phe	Leu	Ser	115	120	125
Pro	Thr	Ser	Leu	Arg	Glu	Gly	Glu	Cys	Gln	Trp	Pro	Gly	Cys	Ala	Arg	130	135	140
Val	Tyr	Phe	Ser	Phe	Phe	Asn	Thr	Ser	Phe	Pro	Ala	Cys	Ser	Ser	Leu	145	150	155
Lys	Pro	Arg	Glu	Leu	Cys	Phe	Pro	Glu	Thr	Arg	Pro	Ser	Phe	Arg	Ile	165	170	175
Arg	Glu	Asn	Arg	Pro	Pro	Gly	Thr	Phe	His	Gln	Phe	Arg	Leu	Leu	Pro	180	185	190
Val	Gln	Phe	Leu	Cys	Pro	Asn	Ile	Ser	Val	Ala	Tyr	Arg	Leu	Leu	Glu	195	200	205
Gly	Glu	Gly	Leu	Pro	Phe	Arg	Cys	Ala	Pro	Asp	Ser	Leu	Glu	Val	Ser	210	215	220
Thr	Arg	Trp	Ala	Leu	Asp	Arg	Glu	Gln	Arg	Glu	Lys	Tyr	Glu	Leu	Val	225	230	235
Ala	Val	Cys	Thr	Val	His	Ala	Gly	Ala	Arg	Glu	Glu	Val	Val	Met	Val	245	250	255
Pro	Phe	Pro	Val	Thr	Val	Tyr	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Ala	Pro	Thr	Phe	260	265	270
Pro	Ala	Gly	Val	Asp	Thr	Ala	Ser	Ala	Val	Val	Glu	Phe	Lys	Arg	Lys	275	280	285
Glu	Asp	Thr	Val	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Val	Phe	Asp	Ala	Asp	Val	Val	290	295	300
Pro	Ala	Ser	Gly	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	Leu	Pro	305	310	315
Gly	Asp	Thr	Trp	Ala	Gln	Gln	Thr	Phe	Arg	Val	Glu	His	Trp	Pro	Asn	325	330	335
Glu	Thr	Ser	Val	Gln	Ala	Asn	Gly	Ser	Phe	Val	Arg	Ala	Thr	Val	His	340	345	350
Asp	Tyr	Arg	Leu	Val	Leu	Asn	Arg	Asn	Leu	Ser	Ile	Ser	Glu	Asn	Arg	355	360	365

ES 2 805 087 T3

Thr	Met	Gln	Leu	Ala	Val	Leu	Val	Asn	Asp	Ser	Asp	Phe	Gln	Gly	Pro		
	370						375					380					
Gly	Ala	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	His	Phe	Asn	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val		
385					390					395					400		
Ser	Leu	His	Leu	Pro	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Arg	Arg	Ala		
				405					410					415			
Arg	Arg	Phe	Ala	Gln	Ile	Gly	Lys	Val	Cys	Val	Glu	Asn	Cys	Gln	Ala		
			420					425					430				
Phe	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Gln	Tyr	Lys	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ala	Asn		
		435					440					445					
Cys	Ser	Thr	Leu	Gly	Val	Val	Thr	Ser	Ala	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Ile		
	450					455					460						
Leu	Phe	Val	Asn	Asp	Thr	Lys	Ala	Leu	Arg	Arg	Pro	Lys	Cys	Ala	Glu		
465					470				475						480		
Leu	His	Tyr	Met	Val	Val	Ala	Thr	Asp	Gln	Gln	Thr	Ser	Arg	Gln	Ala		
				485					490					495			
Gln	Ala	Gln	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Glu	Gly	Ser	Tyr	Val	Ala	Glu	Glu		
			500					505					510				
Ala	Gly	Cys	Pro	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Lys	Arg	Arg	Leu	Glu	Cys		
		515					520					525					
Glu	Glu	Cys	Gly	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Thr	Gly	Arg	Cys	Glu	Trp	Arg		
	530					535					540						
Gln	Gly	Asp	Gly	Lys	Gly	Ile	Thr	Arg	Asn	Phe	Ser	Thr	Cys	Ser	Pro		
545					550					555					560		
Ser	Thr	Lys	Thr	Cys	Pro	Asp	Gly	His	Cys	Asp	Val	Val	Glu	Thr	Gln		
				565					570					575			
Asp	Ile	Asn	Ile	Cys	Pro	Gln	Asp	Cys	Leu	Arg	Gly	Ser	Ile	Val	Gly		
			580					585					590				
Gly	His	Glu	Pro	Gly	Glu	Pro	Arg	Gly	Ile	Lys	Ala	Gly	Tyr	Gly	Thr		
		595					600					605					
Cys	Asn	Cys	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Lys	Cys	Phe	Cys	Glu	Pro	Glu	Asp		
	610					615					620						

ES 2 805 087 T3

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
 625 630 635 640
 Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
 645 650 655
 Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
 660 665 670
 Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
 690 695 700
 Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
 705 710 715 720
 Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
 725 730 735
 Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
 740 745 750
 Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
 755 760 765
 Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
 770 775 780
 Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
 785 790 795 800
 Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
 805 810 815
 Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
 820 825 830
 Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
 835 840 845
 Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
 850 855 860
 Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile

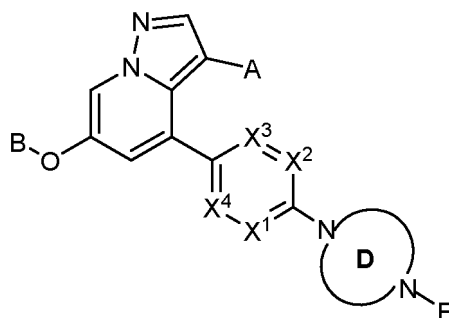
ES 2 805 087 T3

865		870		875		880
Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser						
		885		890		895
Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg						
		900		905		910
Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr						
		915		920		925
Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile						
		930		935		940
Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu						
		945		950		955
Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys						
		965		970		975
Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro						
		980		985		990
Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met						
		995		1000		1005
Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro						
		1010		1015		1020
Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr						
		1025		1030		1035
Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro						
		1040		1045		1050
Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn						
		1055		1060		1065
Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr						
		1070		1075		1080
Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn						
		1085		1090		1095
Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp						
		1100		1105		1110

Ser

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CH, CF, CCH₃ o N, en el que cero, uno o dos de X¹, X², X³ y X⁴ es N;
A es H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, ciclopropilo, -CH₂CN o -CH(CN)CH₃;
B es
- (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
10 (c) hidroxialquil C2-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o un anillo cicloalquilideno C3-C6,
(d) dihidroxialquil C3-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6,
(e) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
15 (f) (R¹R²N)alquil C1-C6-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH y en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1 -3 fluoros);
(g) hetAr¹alquil C1-C3-, en el que hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C1-C6 independientemente seleccionados;
20 (h) (cicloalquil C3-C6)alquil C1-C3-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
(i) (hetCyc^a)alquil C1-C3-,
(j) hetCyc^a;
(k) cicloalquil C3-C6-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,
(l) (alquil C1-C4)C(=O)O-alquil C1-C6-, en el que cada una de las porciones alquilo C1-C4 y alquilo C1-C6
25 está opcional e independientemente sustituido con 1-3 fluoros, o
(m) (R¹R²N)C(=O)alquil C1-C6-, en el que R¹ y R² son independientemente H o alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

hetCyc^a- es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxialquil C1-C6-,
30 alcoxi C1-C6, (alquil C1-C6)C(=O)-, (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- y flúor o en el que hetCyc^a está sustituido con oxo;

el Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo,
35 (ii) un anillo heterocíclico puenteado, de 7-9 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, (iii) un anillo heteroespirocíclico, de 7-11 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (iv) un anillo heterocíclico, condensado, bicíclico, de 9-10 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o
40 alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo;
E es

- (a) hidrógeno,
(b) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
45 (c) (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
(d) (alquil C1-C6)C(=O)-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o con un sustituyente R^gR^hN- en el que R^g y R^h son independientemente H o alquilo C1-C6,
(e) (hidroxialquil C2-C6)C(=O)- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

- (f) (alcoxi C1-C6)C(=O)-,
 (g) (cicloalquil C3-C6)C(=O)-, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, OH y (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6-, o dicho cicloalquilo está sustituido con un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O,
 (h) Ar¹alquil C1-C6-,
 (i) Ar¹(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6-, alcoxi C1-C6, R^mRⁿN- o R^mRⁿN-CH₂- en el que cada R^m y Rⁿ es independientemente H o alquilo C1-C6,
 (j) hetAr²alquil C1-C6-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (k) hetAr²(alquil C1-C6)C(=O)-, en el que dicha porción alquilo está opcionalmente sustituido con OH, hidroxialquil C1-C6- o alcoxi C1-C6,
 (l) hetAr²C(=O)-,
 (m) hetCyc¹C(=O)-,
 (n) hetCyc¹alquil C1-C6-,
 (o) R³R⁴NC(=O)-,
 (p) Ar¹N(R³)C(=O)-,
 (q) hetAr²N(R³)C(=O)-,
 (r) (alquil C1-C6)SO₂-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (s) Ar¹SO₂-,
 (t) hetAr²SO₂-,
 (u) N-(alquil C1-C6)piridinonilo,
 (v) Ar¹C(=O)-,
 (w) Ar¹O-C(=O)-,
 (x) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)C(=O)-,
 (y) (cicloalquil C3-C6)(alquil C1-C6)SO₂-, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
 (z) Ar¹(alquil C1-C6)SO₂-,
 (aa) hetCyc¹-O-C(=O)-,
 (bb) hetCyc¹CH₂C(=O)-,
 (cc) hetAr², o
 (dd) cicloalquilo C3-C6;

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, (R^pR^qN)alcoxi C1-C6- en el que R^p y R^q son independientemente H o alquilo C1-C6, y (hetAr^a)alquil C1-C6- en el que hetAr^a es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, o Ar¹ es un anillo fenilo condensado a un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N y O;

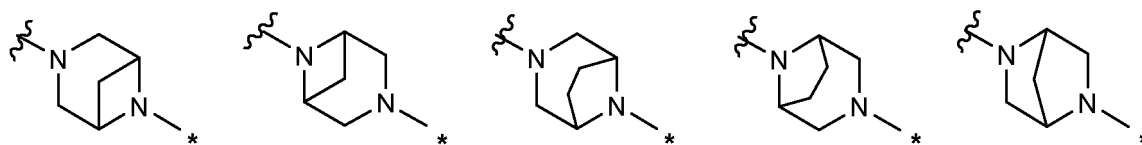
hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S o un anillo heteroarilo, bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo, en el que hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), alcoxi C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (alcoxi C1-C6)alquil C1-C6- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), R^eR^fN- en el que R^e y R^f son independientemente H o alquilo C1-C6, OH, (alcoxi C1-C6)alcoxi C1-C6- y cicloalquilo C3-C6;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico, saturado, de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre N, O y S en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C1-C6 y halógeno;

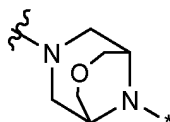
R³ es H o alquilo C1-C6; y
 R⁴ es alquilo C1-C6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo D es un anillo heterocíclico puenteado, de 7-8 miembros, saturado que tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un tercer heteroátomo de anillo el cual es oxígeno, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con (a) uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o alcoxi C1-C3 que está opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (b) un anillo cicloalquilideno C3-C6, o (c) un grupo oxo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el Anillo D es

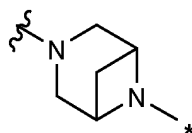


o



5 en las que la línea ondulada indica el punto de unión del anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión a E.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el Anillo D es



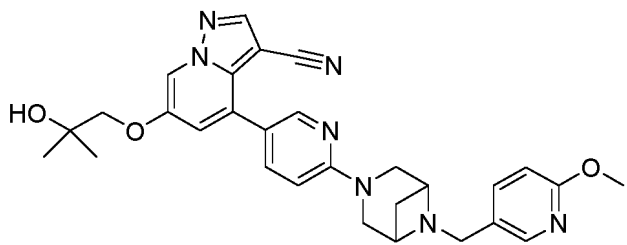
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que B es hidroxialquil C2-C6- en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituido con un anillo cicloalquilideno C3-C6.

10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que B es (hetCyc^a)alquil C1-C3-.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X^1 es N, y X^2 , X^3 y X^4 son CH.

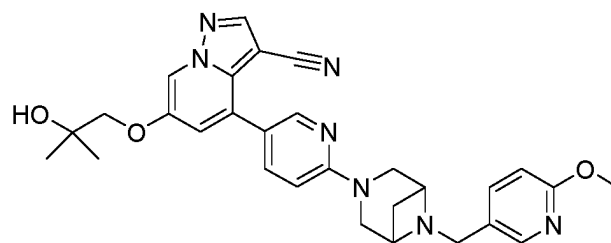
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A es CN.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

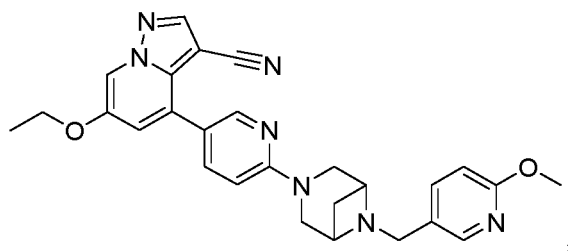


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, el cual es

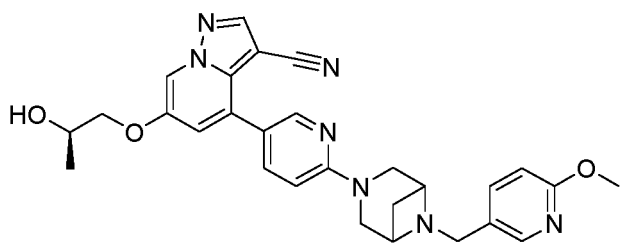


11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



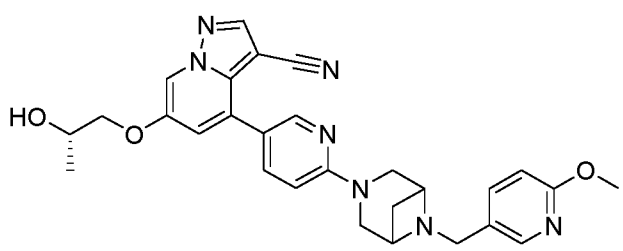
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



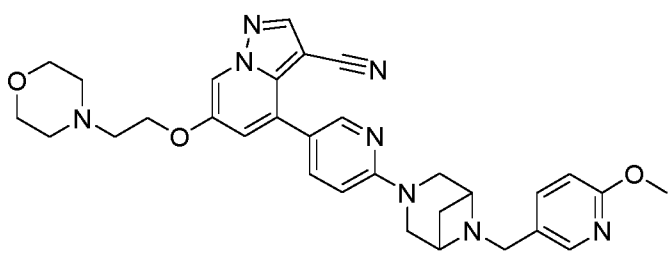
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 16. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento del cáncer.

17. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 16, en el que el cáncer es cáncer asociado a RET.

20 18. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 17, en el que el cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una disregulación en un gen de RET, una proteína cinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

19. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las

reivindicaciones 17-18, en el que el cáncer asociado a RET se selecciona del grupo que consiste en: cáncer broncopulmonar, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (NEM2A o NEM2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello de útero.

5

20. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 19, en el que el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

21. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 19, en el que el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células pulmonares de los bronquiolos o adenocarcinoma de pulmón.

10

22. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16-21, formulado para administración oral.