COMPUESTOS DE PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA RET

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales estadounidenses N.° de actas 62/566.030, presentada el 29 de septiembre de 2017; 62/531.690, presentada el 12 de julio de 2017; 62/491.180, presentada el 27 de abril de 2017; 62/447.849, presentada el 18 de enero de 2017; y 62/406.275, presentada el 10 de octubre de 2017, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos que presentan una inhibición de la quinasa redispuesta durante la transfección (RET), a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para preparar los compuestos y al uso de los compuestos en tratamiento. Más particularmente, se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades que pueden tratarse con un inhibidor de la quinasa RET, incluidas enfermedades y trastornos asociados a RET.

[0003] RET es un receptor de transmembrana de paso único que pertenece a la superfamilia de tirosina quinasa que se requiere para el desarrollo normal, la maduración y el mantenimiento de varios tejidos y tipos de células (Mulligan, LM, *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173-186). La porción extracelular de la quinasa RET contiene cuatro repeticiones similares a la cadherina dependientes de calcio involucradas en la fijación al ligando y una región yuxtamembrana rica en cisteína necesaria para el correcto plegamiento del dominio extracelular de RET, mientras que la porción citoplásmica del receptor incluye dos subdominios de tirosina quinasa.

[0004] La señalización de RET está mediada por la fijación de un grupo de proteínas solubles de los ligandos (GFL) de la familia del factor neurotrófico derivados de la línea celular glial (GDNF), que también incluye neurturina (NTRN), artemina (ARTN) y persefina (PSPN) (Arighi *et al.*, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, 16, 441-67). A diferencia de otras tirosina quinasas receptoras, RET no se fija directamente a los GFL y requiere un correceptor adicional: es decir, uno de los cuatro miembros de la familia del receptor de la familia GDNF-α (GFRα), que están anclados a la superficie celular por un enlace glicosilfosfatidilinositol. Los miembros de la familia GFL y GFRα forman

complejos binarios que a su vez se fijan a RET y lo reclutan en subdominios de membrana ricos en colesterol, que se conocen como balsas lipídicas, donde se produce la señalización de RET.

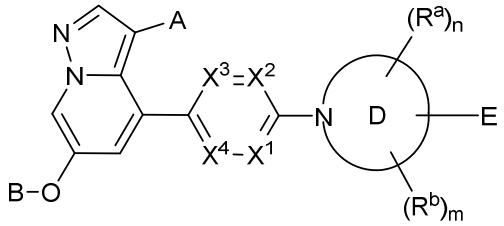
[0005] Tras la fijación del complejo ligando-correceptor, la dimerización de RET y la autofosforilación en residuos de tirosina intracelulares reclutan proteínas adaptadoras y de señalización para estimular múltiples vías corriente abajo. La fijación de la proteína adaptadora a estos sitios de acoplamiento conduce a la activación de las vías de señalización Ras-MAPK y PI3K-Akt/mTOR o al reclutamiento de la familia CBL de ubiquitina ligasas que funciona en la regulación descendente de RET de las funciones mediadas por RET.

[0006] La expresión y/o actividad anormal de RET se ha demostrado en diferentes tipos de cáncer y en trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable (IBS).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0007] En la actualidad se ha descubierto que los compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos son inhibidores de la quinasa RET y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades proliferativas tales como tipos de cáncer.

[0008] Por consiguiente, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula **I:**



I

[0009] o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, el Anillo D, E, R^a, R^b, n y m son como se definen en la presente.

[0010] También se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en mezcla con un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0011] También se proporciona en la presente un método de inhibición de la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, en donde el método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este

como se define en la presente.

[0012] También en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0013] También se proporciona en la presente un método de tratamiento del cáncer y/o inhibición de la metástasis asociada con un cáncer particular en un paciente en necesidad de tal tratamiento, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0014] También se proporciona en la presente un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) y/o el dolor asociado con el IBS en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0015] También se proporciona un método para proporcionar cuidados paliativos a un paciente con cáncer, que incluye prevenir o minimizar trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, asociados con el tratamiento, incluido el tratamiento quimioterapéutico, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0016] También se proporciona en la presente es un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en tratamiento.

[0017] En la presente también se proporciona un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer y/o inhibición de la metástasis asociadas con un cáncer particular.

[0018] En la presente también se proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal

o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS) o dolor asociado con el IBS.

[0019] También se proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso, que brinda cuidados paliativos a un paciente con cáncer, que incluye prevenir o minimizar trastornos gastrointestinales, tales como la diarrea, asociados con el tratamiento, incluido el tratamiento quimioterapéutico.

[0020] En la presente también se proporciona un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para su uso en la inhibición de la actividad de la quinasa RET.

[0021] También se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a RET.

[0022] En la presente también se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y/o la inhibición de la metástasis asociada con un cáncer particular.

[0023] También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS) o dolor asociado con el IBS.

[0024] También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para proporcionar cuidados paliativos a un paciente con cáncer, que incluye prevenir o minimizar trastornos gastrointestinales, tales como la diarrea, asociados con el tratamiento, incluido el tratamiento quimioterapéutico.

[0025] También se proporciona en la presente un uso de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la quinasa RET.

[0026] También se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula **I**

o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a RET.

[0027] También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, donde el método comprende (a) determinar si el cáncer se asocia con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, un cáncer asociado a RET); y (b) si se determina que el cáncer está asociado con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, un cáncer asociado a RET), administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este.

[0028] También se proporciona en la presente una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET, tal como 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 la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el compuesto de la Fórmula I o la sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y el agente terapéutico adicionale se formulan como composiciones o dosis separadas para su uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y del agente terapéutico adicional juntas son eficaces en el tratamiento del cáncer. En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha combinación. También se proporciona en la presente el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. También se proporciona en la presente un paquete o producto comercial que comprende una combinación de este tipo como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial; y para un método de tratamiento del cáncer, un paciente que lo necesite.

[0029] En la presente también se proporciona un método para revertir o prevenir la resistencia adquirida a un fármaco contra el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este a un paciente con riesgo de

desarrollar o haber adquirido resistencia a un fármaco contra el cáncer. En algunas formas de realización, al paciente se le administra una dosis del fármaco contra el cáncer (por ejemplo, al mismo tiempo que se administra al paciente una dosis de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este).

[0030] En la presente también se proporciona un método para retrasar y/o prevenir el desarrollo de cáncer resistente a un fármaco contra el cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, antes, durante, o después de la administración de una cantidad eficaz del fármaco contra el cáncer.

[0031] En la presente también se proporciona un método para tratar a un individuo con cáncer que tiene una mayor probabilidad de desarrollar resistencia a un fármaco contra el cáncer, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I antes, durante o después de la administración de (b) una cantidad eficaz del fármaco contra el cáncer.

[0032] También se proporcionan métodos para tratar a un individuo con un cáncer asociado con 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 (por ejemplo, una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, 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 la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, antes, durante o después de la administración de otro fármaco contra el cáncer (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET).

[0033] También se proporcionan métodos para tratar a un individuo con un cáncer asociado con RET, que incluyen administrar un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, antes, durante o después de la administración de otro fármaco contra el cáncer (por ejemplo, un primer inhibidor de la quinasa RET).

[0034] También se proporciona en la presente un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) en un paciente que lo necesita, donde el método comprende (a) determinar si el IBS se asocia con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos; y (b) si se determina que el IBS está asociado con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o

expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este.

[0035] También se proporciona en la presente una combinación farmacéutica para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar (a) un compuesto de la Fórmula General **I** o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del IBS, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y del agente terapéutico adicional juntas son eficaces en el tratamiento del IBS. En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha combinación. También se proporciona en la presente el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el IBS. También se proporciona en la presente un paquete o producto comercial que comprende una combinación de este tipo como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial; y para un método de tratamiento del IBS, un paciente que lo necesite.

[0036] También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

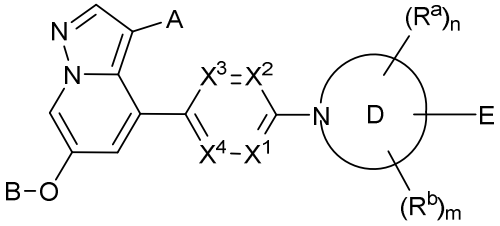
[0037] También se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este obtenido mediante un proceso de preparación del compuesto como se define en la presente.

[0038] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que le otorga habitualmente una persona del oficio de nivel medio a quien pertenece esta invención. Los métodos y materiales se describen en la presente para su uso en la presente invención; también se pueden usar otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias en la presente mencionadas se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluso las definiciones.

[0039] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras, y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0040] En la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**:



I

[0041] y las sales y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

[0042] X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CCH_3, CF o N, en donde cero, uno o dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N;

[0043] A es H, CN, Cl, metilo, etilo o ciclopropilo;

[0044] B es:

[0045] (a) hidrógeno,

[0046] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[0047] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[0048] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[0049] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[0050] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[0051] (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente;

[0052] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH,

[0053] (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-,

[0054] (j) $hetCic^a$,

[0055] (k) (R^1R^2N)C(=O) C1-C6 alquil-, en donde R^1 y R^2 se seleccionan

independientemente de H y C1-C6 alquilo;

[0056] (l) $(R^1R^2N)C(=O)$-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo, o

[0057] (m) $hetCic^aC(=O)$C1-C6 alquil-;

[0058] $hetCic^a$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[0059] el Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, (ii) un anillo heterocíclico de 7-8 miembros en puente saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, o (iii) un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno;

[0060] cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-;

[0061] R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) $hetCic^bC(=O)NH$- o (l) $hetAr^aC(=O)NH$-;

[0062] $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros, o un anillo heteroespirocíclico de 7-10 miembros, donde cada anillo tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, C1-C6 alcoxi y R'R''N- donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[0063] $hetAr^a$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el $hetAr^a$ está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros),

[0064] R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[0065] R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(= O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil-, donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$- en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxiC1-C6 alquilo, (C1-C6 alquil)SO_2-, R^eR^fN- y (R^eR^fN)C1-C6 alquil-, donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$, donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[0066] n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[0067] m es 0 o 1;

[0068] E es:

[0069] (a) hidrógeno,

[0070] (b) hidroxi,

[0071] (c) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[0072] (d) Ar^1C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[0073] (e) hetAr2C1-C6 alquil-,

[0074] (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-,

[0075] (g) Ar^1O-,

[0076] (h) $hetAr^2$-O-,

[0077] (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0078] (j) $hetAr^2NR^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0079] (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

[0080] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0081] (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0082] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[0083] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0084] (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0085] (q) Ar^1(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxi(C1-C6 alquilo), C1-C6 alcoxi o NH_2,

[0086] (r) $hetCic^5C(=O)$-,

[0087] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o

[0088] (t) (C1-C6 alquil)SO_2-;

[0089] (u) Ar^1(C1-C6 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0090] (v) $hetAr^4C(=O)NR^g$-donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[0091] (w) $hetAr^2$-S(=O)-,

[0092] (x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2SO_2-,

[0093] (y) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

[0094] (z) $hetAr^2SO_2$-,

[0095] (aa) Ar^1,

[0096] (bb) $hetAr^2$,

[0097] (cc) $hetCic^5$,

[0098] (dd) C1-C6 alcoxi,

[0099] (ee) Ar^1(C1-C6 alquil)-O-,

[00100] (ff) $hetAr^2$(C1-C6 alquil)-O-,

[00101] (gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 alquil-,

[00102] (hh) Ar^1(C1-C6 alquil)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00103] (ii) $hetAr^2$-S-,

[00104] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,

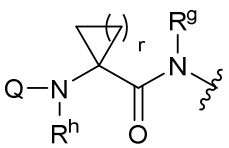
[00105] (kk) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

[00106] (ll) (C1-C6 alquil)$NR^gC(=O)O$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00107] (mm) (C1-C6 alquil)NR^gSO_2- en donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

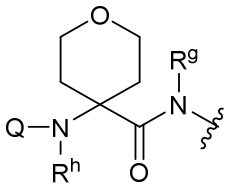
[00108] (nn) $hetCic^5C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

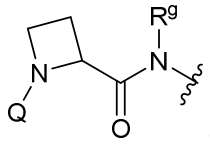
[00109] (oo) Q-NR^h(C1-C3 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-,

[00110] (pp) 

donde R^g y R^h son independientemente H o C1-

C6 alquilo, Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)- y r es 1, 2, 3 o 4,

[00111] (qq)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-,

[00112] (rr)  donde R^g es H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-, o

[00113] (ss) R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo,

[00114] (tt) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)NR^g- donde el cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halógenos,

[00115] (uu) (C1-C6 alquil)C(=O)NR^gCH_2- en donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o

[00116] (vv) (C1-C6 alquil)SO_2NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

[00117] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxiC1-C6 alquilo, (C1-C6 alquil)SO_2-, R^eR^fN- y (R^eR^fN)C1-C6 alquil-, donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo;

[00118] $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo, en donde $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxiC1-C6 alcoxi-;

[00119] $hetCic^5$ es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alcoxi y oxo;

[00120] R^3 es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros),

hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, C3-C6 cicloalquilo, (C3-C6 cicloalquil)CH_2-, (C3-C6 cicloalquil)O-, (C3-C6 cicloalquil)CH_2O-, hetCic^{7}O-, Ph-O-, o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; en donde cada una de dichas porciones C3-C6 cicloalquilo está opcionalmente sustituida con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, OH o R'R"N- donde R' y R" son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00121] R^4 es H o C1-C6 alquilo;

[00122] R^5 es Ar^2, hetAr^3, Ar^2CH_2-, hetCic^6-CH_2-, hidroxiC1-C6 alquil-, (C3-C6 cicloalquil)CH_2-, o C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

[00123] Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, o Ar^2 es fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00124] hetAr^3 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00125] hetAr^4 es piridin-4(1H)-onilo o piridin-2(1H)-onilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo y halógeno;

[00126] hetCic^6 es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y

[00127] hetCic^7 es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S.

[00128] Para los nombres químicos complejos que se emplean en la presente, un grupo sustituyente se nombra normalmente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, el metoxietilo comprende una estructura principal de etilo con un sustituyente metoxi.

[00129] El término "halógeno" significa -F (a veces referido en la presente como "fluoro" o "fluoros"), -Cl, -Br e -I.

[00130] Los términos "C1-C3 alquilo", "C3-C6 alquilo", "C1-C6 alquilo" y "C2-C6

alquilo" como se usan en la presente se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a tres, tres a seis, uno a seis, o dos a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, entre otros, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

[00131] El término "C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros" como se usa en la presente se refiere a un radical C1-C6 alquilo como se define en la presente, en donde de uno a tres átomos de hidrógeno se reemplaza por uno a tres átomos de fluoro, respectivamente. Los ejemplos incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

[00132] El término "C1-C6 alcoxi" como se usa en la presente se refieren a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, en donde el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y ter-butoxi.

[00133] El término "(C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo" como se usa en la presente se refiere a radicales monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo C1-C6 alcoxi como se define en la presente. Los ejemplos incluyen metoximetilo (CH_3OCH_2-) y metoxietilo ($CH_3OCH_2CH_2$-).

[00134] El término "(C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi" como se usa en la presente se refiere a un radical C1-C6 alcoxi como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo C1-C6 alcoxi como se define en la presente. Los ejemplos incluyen metoximetoxi (CH_3OCH_2O-) y etoximetoxi (CH_3CH_2O-CH_2O).

[00135] Los términos "hidroxiC1-C6 alquilo" e "hidroxi-C2-C6 alquilo", como se usan en la presente, se refieren a radicales alquilo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis o dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxi.

[00136] El término "dihidroxiC3-C6 alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical C3-C6 alquilo como se define en la presente, en donde dos átomos de hidrógeno están sustituidos con un grupo hidroxi, siempre que los grupos hidroxi no estén en el mismo carbono.

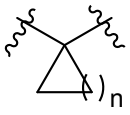
[00137] El término "(R^1R^2N)C1-C6 alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical C1-C6 alquilo como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo R^1R^2N-, en donde R^1 y R^2 son como

se definen en la presente.

[00138] El término "hetAr^{1}C1-C6 alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical C1-C6 alquilo como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetAr^1, en donde hetAr^1 es como se define en la presente.

[00139] El término "C3-C6 cicloalquilo" como se usa en la presente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[00140] El término "anillo de C3-C6 cicloalquilideno" como se usa en la presente se refiere a un anillo de C3-C6 cicloalcano divalente derivado de un anillo de hidrocarburo de 3-6 miembros saturado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno. Se puede representar de manera ilustrativa mediante la siguiente estructura en la que n es 1, 2 o 3:



.

[00141] El término "(C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical C1-C3 alquilo tal como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilo. Un ejemplo es el ciclobutilmetilo.

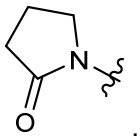
[00142] El término "(hetCic^a)C1-C3 alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical C1-C3 alquilo como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetCic^a, en donde hetCic^a es como se define en la presente.

[00143] El término "Ar^{1}C1-C6 alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical C1-C6 alquilo como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo Ar^1, en donde Ar^1 es como se define en la presente.

[00144] El término "hetAr^{2}C1-C6 alquilo", como se usa en la presente, se refieren a un radical C1-C6 alquilo tal como se define en la presente, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetAr^2, en donde hetAr^2 es como se define en la presente.

[00145] El término "oxo" como se usa en la presente significa un oxígeno que está unido por enlace doble a un átomo de carbono, es decir, =O. Por ejemplo, en una forma de realización cuando se hace referencia a hetCic^a, un anillo heterocíclico de 4-6

miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y sustituido con un oxo puede ser, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo sustituido con oxo (por ejemplo, un anillo pirrolidinonilo), que puede estar representado por la estructura:



[00146] El término "anillo espirocíclico", como se usa en la presente, se refiere a un grupo que tiene dos anillos unidos por un enlace espirocíclico a través de un solo átomo de carbono común, en donde cada anillo es un anillo de 4-7 miembros (incluido el átomo de carbono común).

[00147] El término "heteroespirocíclico", como se usa en la presente, se refiere a un grupo que tiene dos anillos unidos por un enlace espirocíclico a través de un átomo de carbono, en donde cada anillo tiene de 4 a 6 átomos de anillo (con un átomo de carbono de anillo que es común a ambos anillos), y en donde uno de los átomos de anillo es un átomo de nitrógeno.

[00148] El término "compuesto", como se usa en la presente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos en la presente identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

[00149] El término "tautómero", como se usa en la presente, 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 la presente pueden representarse como diferentes tautómeros, y cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero.

[00150] Se apreciará que ciertos compuestos proporcionados en la presente pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

[00151] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH o CF. En algunas formas de realización, cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es CH.

[00152] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o N, en donde uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N y el resto es independientemente CH o CF. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1 es N, y X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH o CF. En algunas formas de realización, X^1 es N, y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00153] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o N, en donde dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 son N. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son independientemente CH o CF. En una forma de realización, X^1 y X^3 son N y X^2 y X^4 son CH.

[00154] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es H.

[00155] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es Cl.

[00156] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es CN.

[00157] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es metilo.

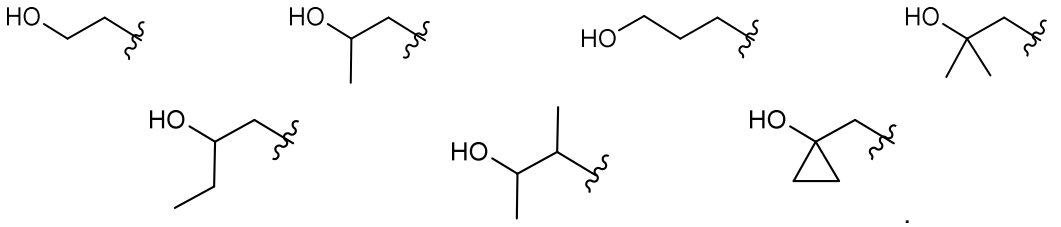
[00158] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es etilo.

[00159] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, A es ciclopropilo.

[00160] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hidrógeno.

[00161] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. Los ejemplos no limitativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, 2-etilbutilo, neopentilo, difluorometilo, 2,2-difluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas formas de realización, B es metilo o etilo.

[00162] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hidroxiC2-C6 alquilo, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En algunas formas de realización, la porción alquilo no está sustituida. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

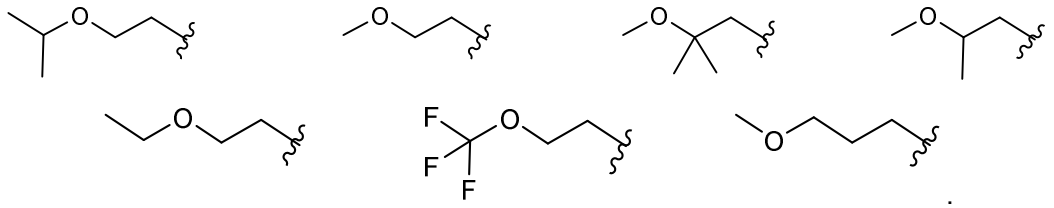


.

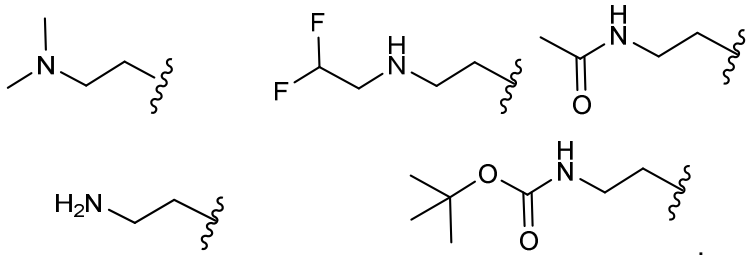
[00163] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es dihidroxiC3-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. Un ejemplo no limitativo incluye 2,3-dihidroxipropilo.

[00164] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (C1-C6 alcoxi)C2-C6 alquil- opcionalmente sustituido

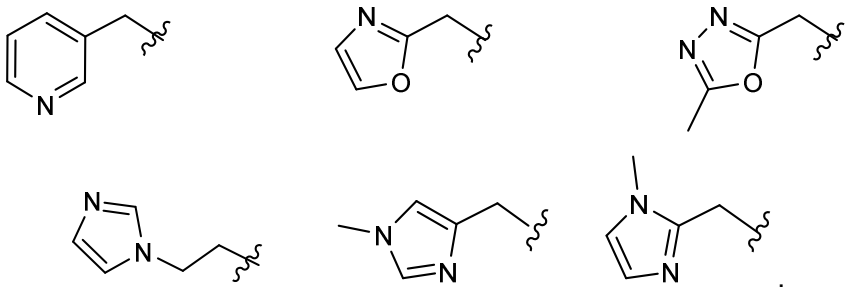
con 1-3 fluoros. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00165] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, donde R^1 y R^2 son independientemente H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. Los ejemplos no limitativos de (R^1R^2N)C1-C6 alquil- incluyen las estructuras:



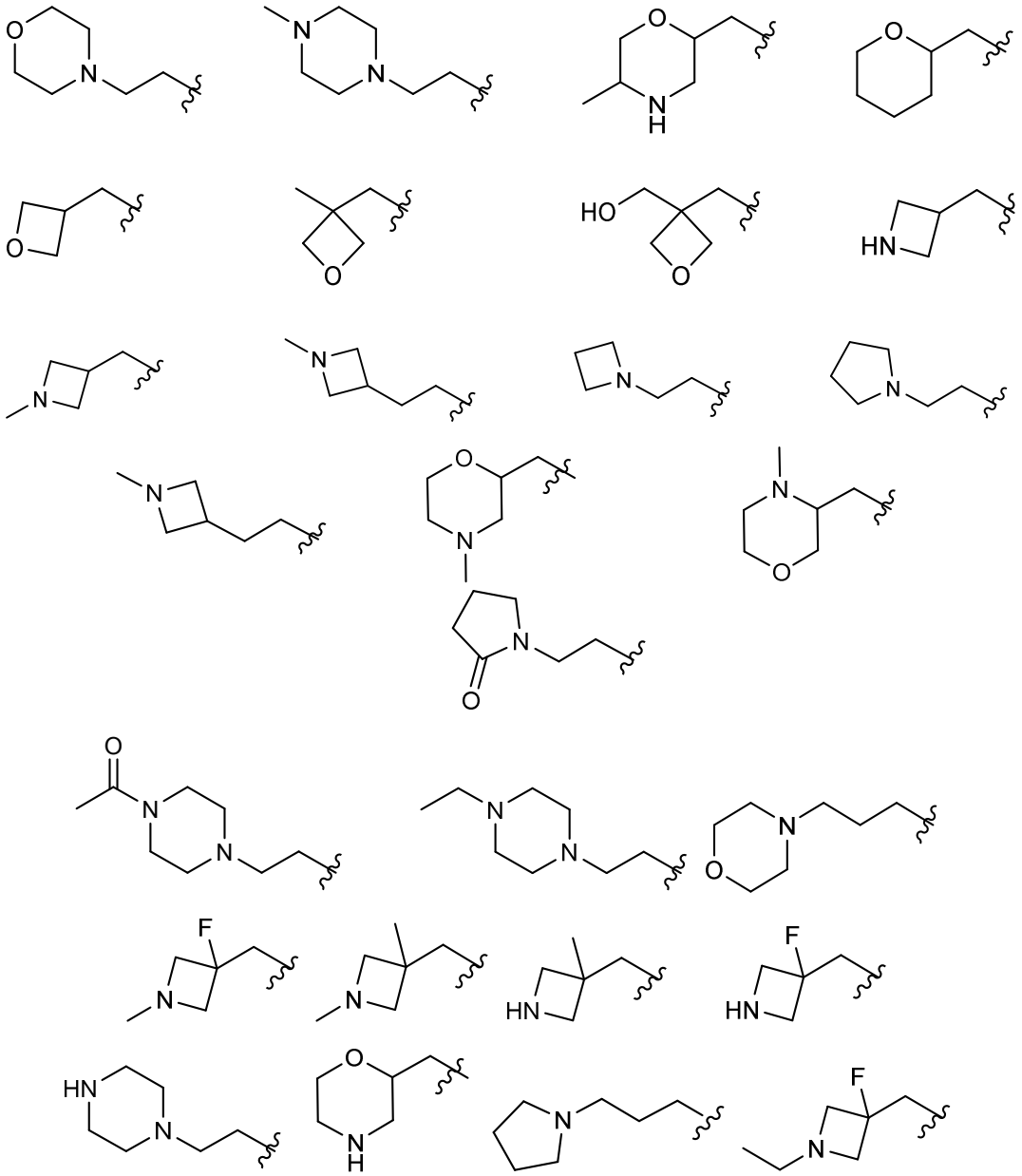
[00166] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hetAr^{1}C1-C3 alquil-, en donde hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente. En algunas formas de realización, hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos de hetAr^{1}C1-C3 alquil- incluyen las estructuras:

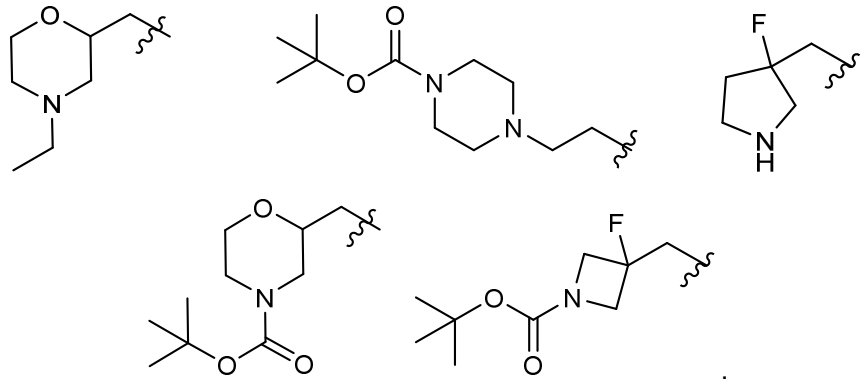


[00167] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-, en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con OH. Un ejemplo no limitativo es ciclobutilmetilo.

[00168] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (hetCic^a)C1-C3

alquil-, donde hetCic[a] es como se define para la Fórmula I. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (hetCic[a])C1-C3 alquil-, donde hetCic[a] es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil-, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

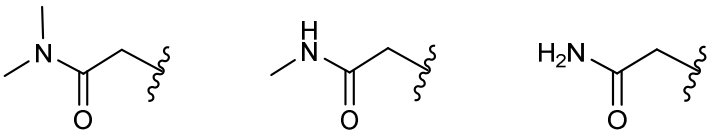




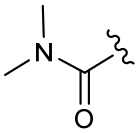
[00169] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hetCic[a], donde hetCic[2] es como se define para la Fórmula I. En algunas formas de realización, hetCic[a] es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o hidroxiC1-C6 alquil-. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



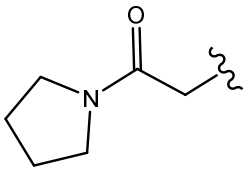
[00170] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (R^1R^2N)C(=O) C1-C6 alquil-, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00171] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (R^1R^2N)C(=O)-, donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H y C1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos incluyen la estructura:



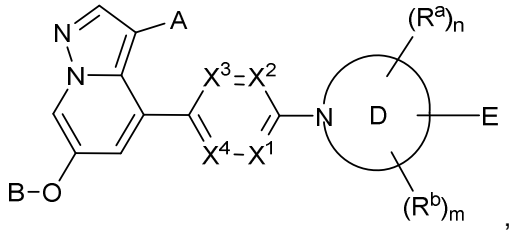
[00172] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es hetCic[a]C(=O)C1-C6 alquil- donde hetCic[a] es como se define para la Fórmula I. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



.

[00173] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (c) hidroxiC2-C6 alquil-.

[00174] En referencia ahora al Anillo D de la Fórmula **I**,

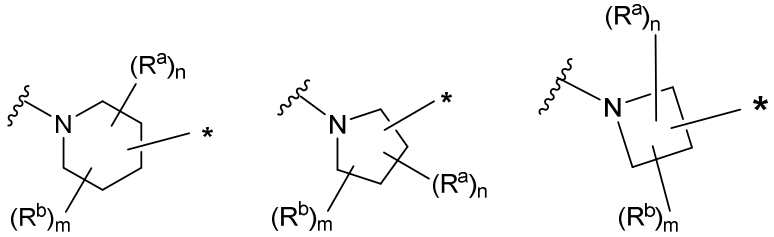


,

I

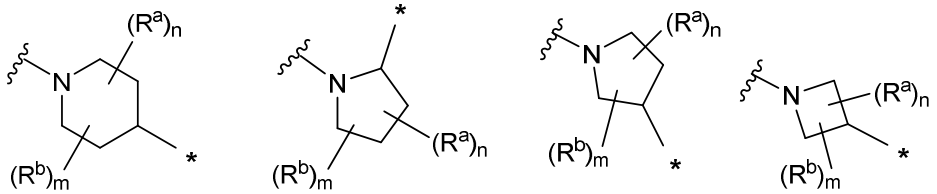
El Anillo D es (i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclicos saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, (ii) un anillo heterocíclico de 7-8 miembros en puente saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, o (iii) un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, en donde el grupo E puede estar unido a cualquier átomo de carbono de anillo del Anillo D, cada R^a puede estar unido a cualquier átomo de carbono de anillo del Anillo D, y R^b puede estar unido a cualquier carbono de anillo del Anillo D, siempre que el átomo de carbono de anillo unido al grupo E esté opcionalmente sustituido solo con uno de R^a o R^b.

[00175] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclicos saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. La frase "que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno" cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclicos saturado significa que dicho átomo de nitrógeno de anillo es el átomo de nitrógeno que se muestra en el Anillo D de la Fórmula **I**. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



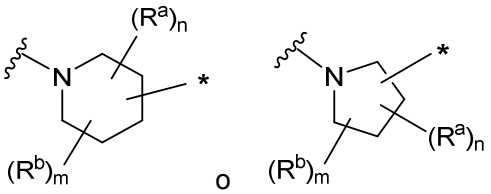
[00176] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 1. En una forma de realización, n es 2. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0.

[00177] En una forma de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros monocíclicos saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno seleccionado de las estructuras



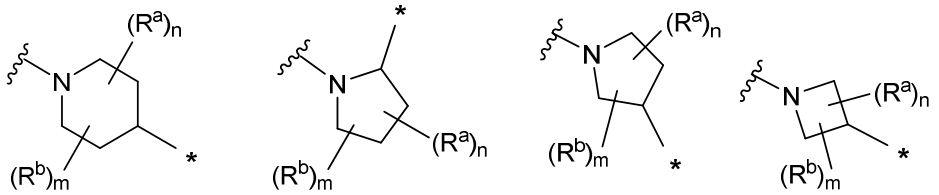
[00178] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. En una forma de realización, n es cero. En una forma de realización, n es uno. En una forma de realización, n es dos. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1.

[00179] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, que tiene la estructura:

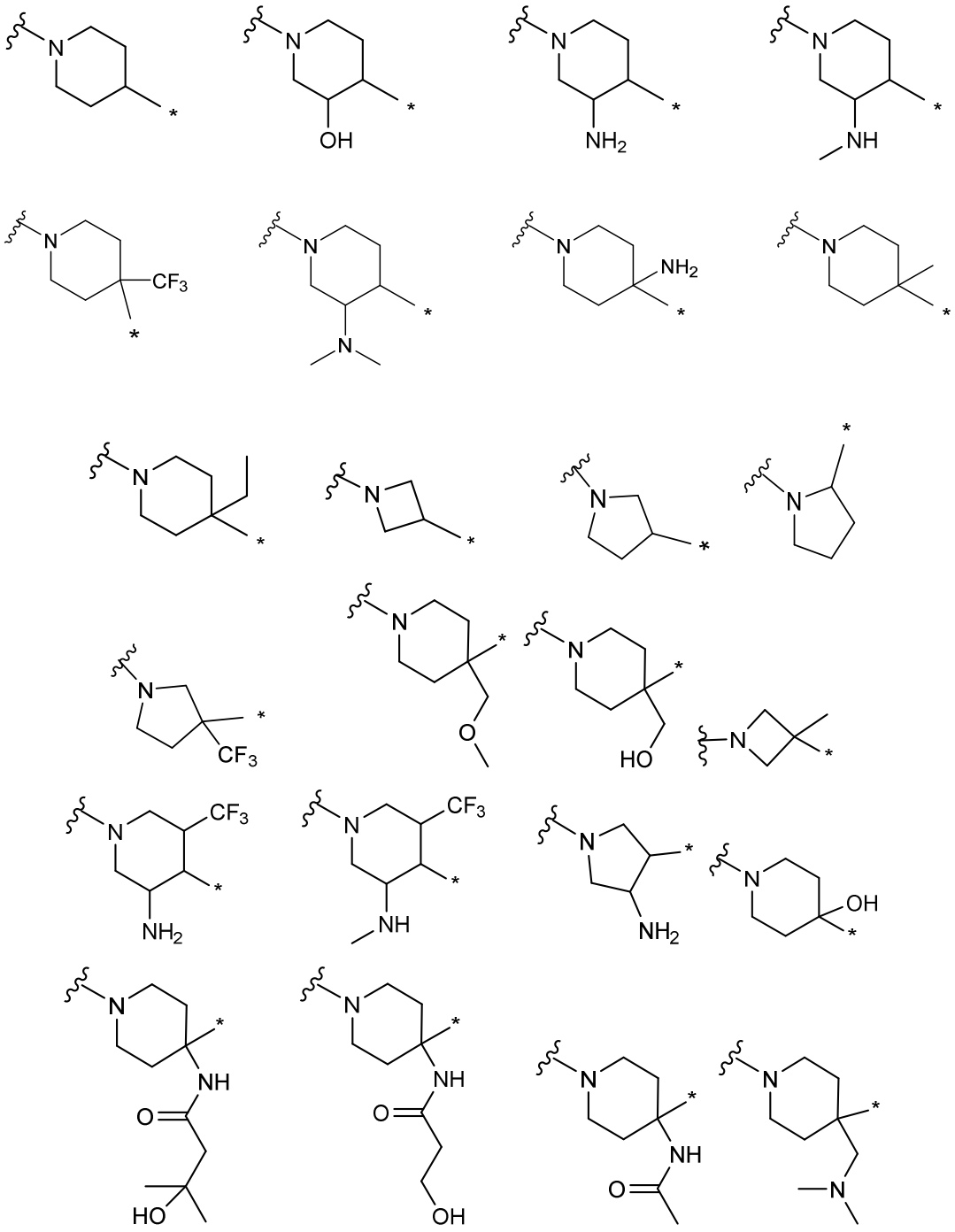


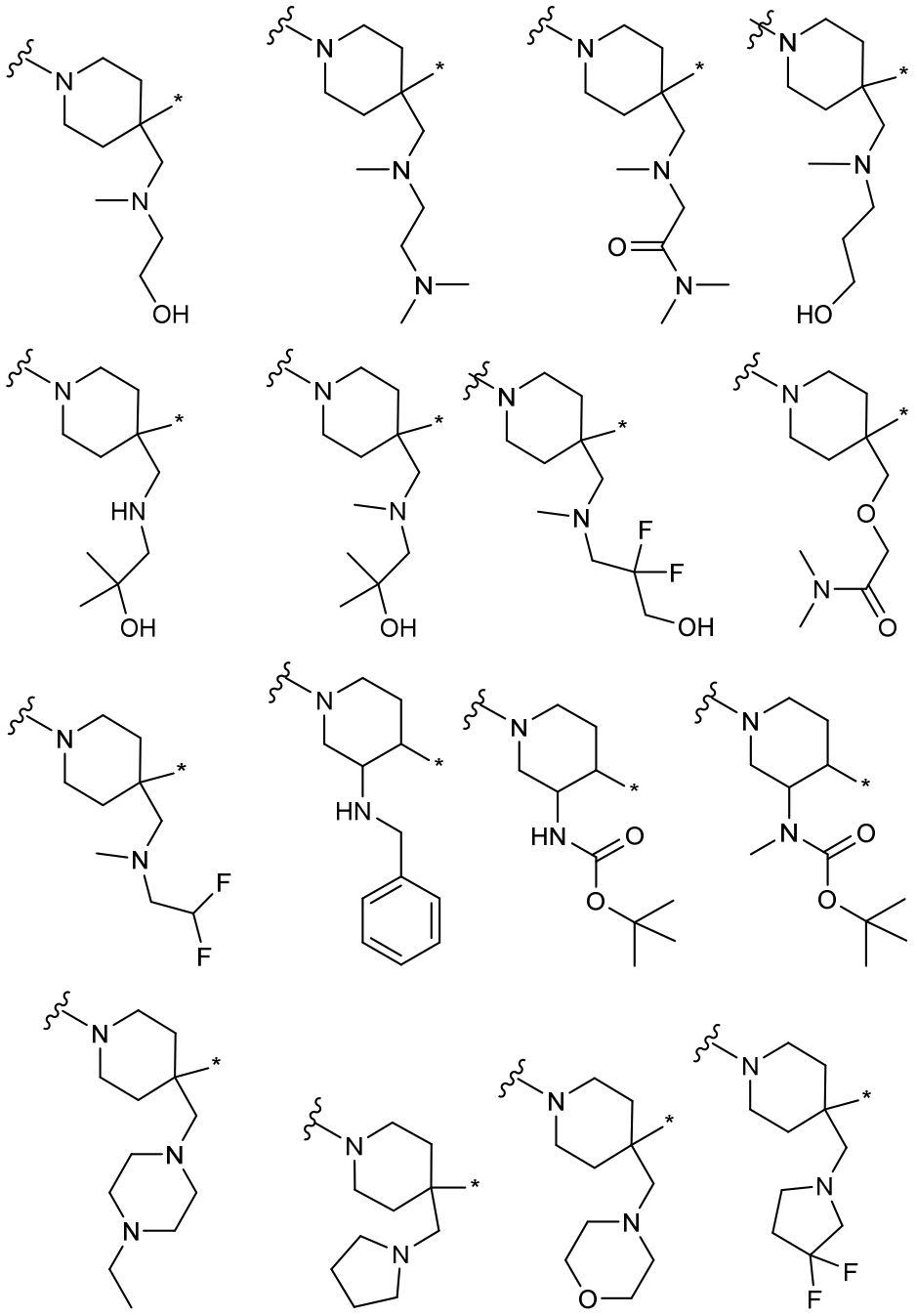
[00180] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, cada R^a se selecciona independientemente de C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 1. En una forma de realización, n es 2. En una forma de realización R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquilo)-C(=O)NH-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) $hetCic^bC(=O)NH$- o (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 5 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno.

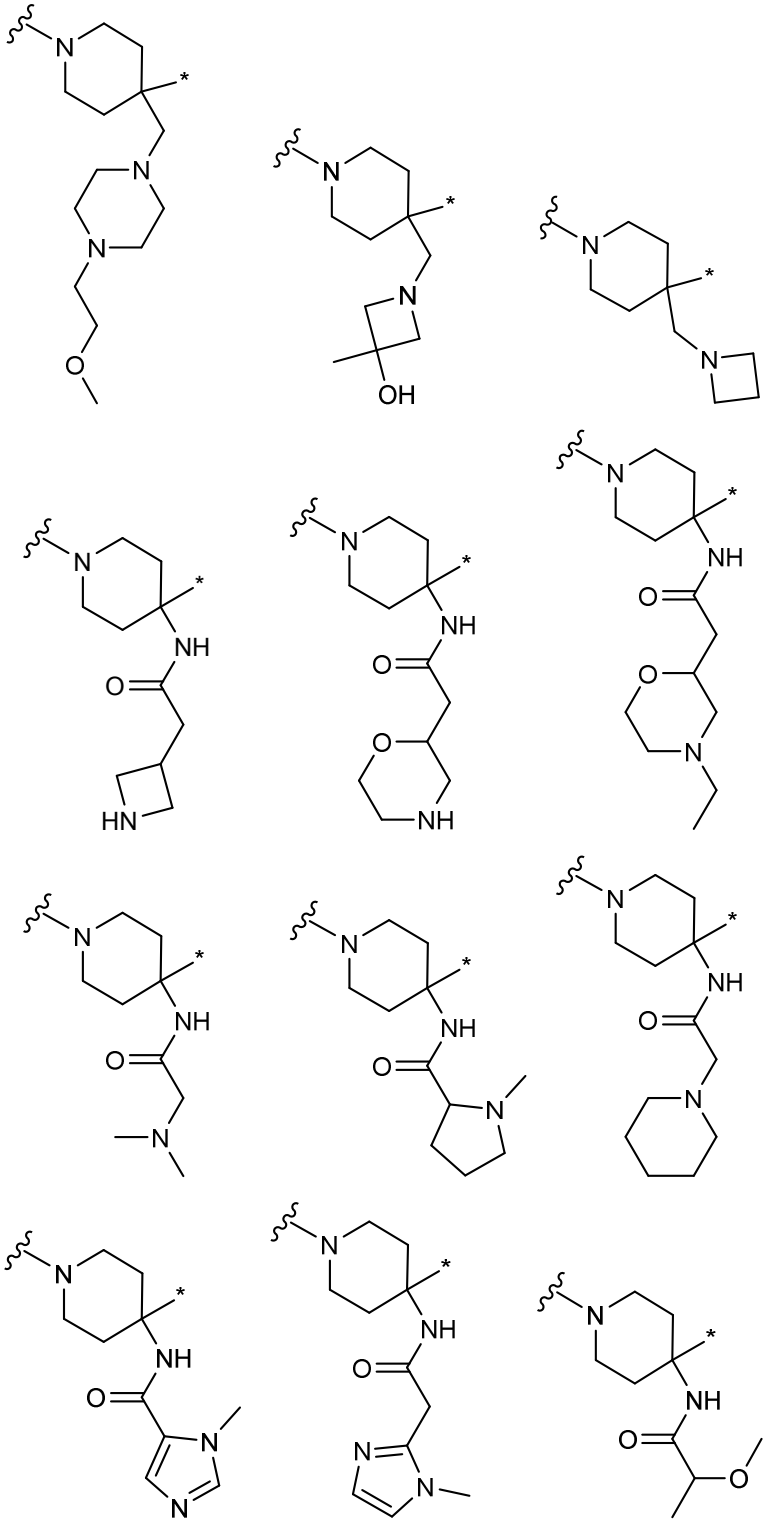
[00181] En algunas formas de realización de la Fórmula **I**, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno seleccionado de las estructuras:

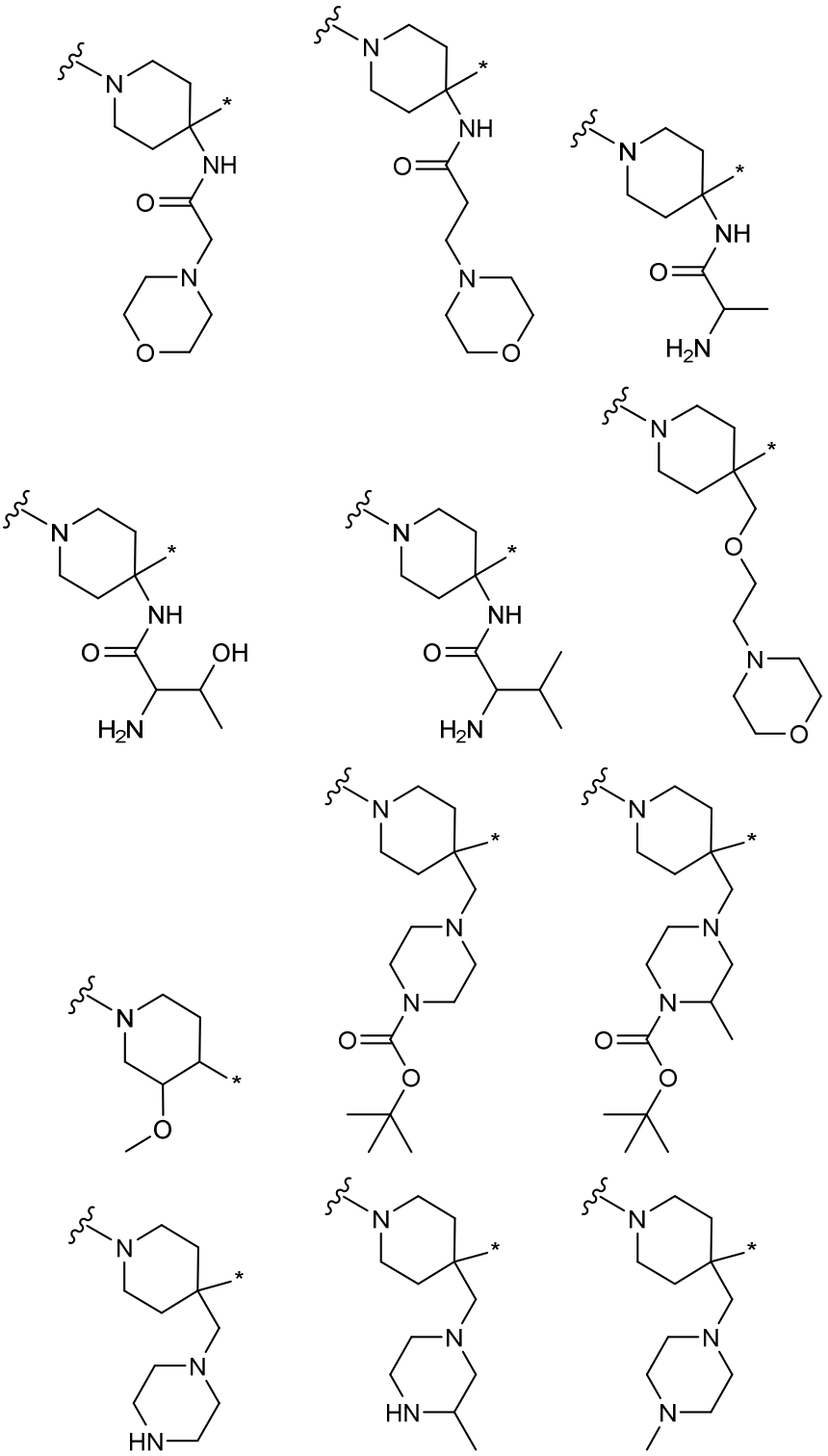


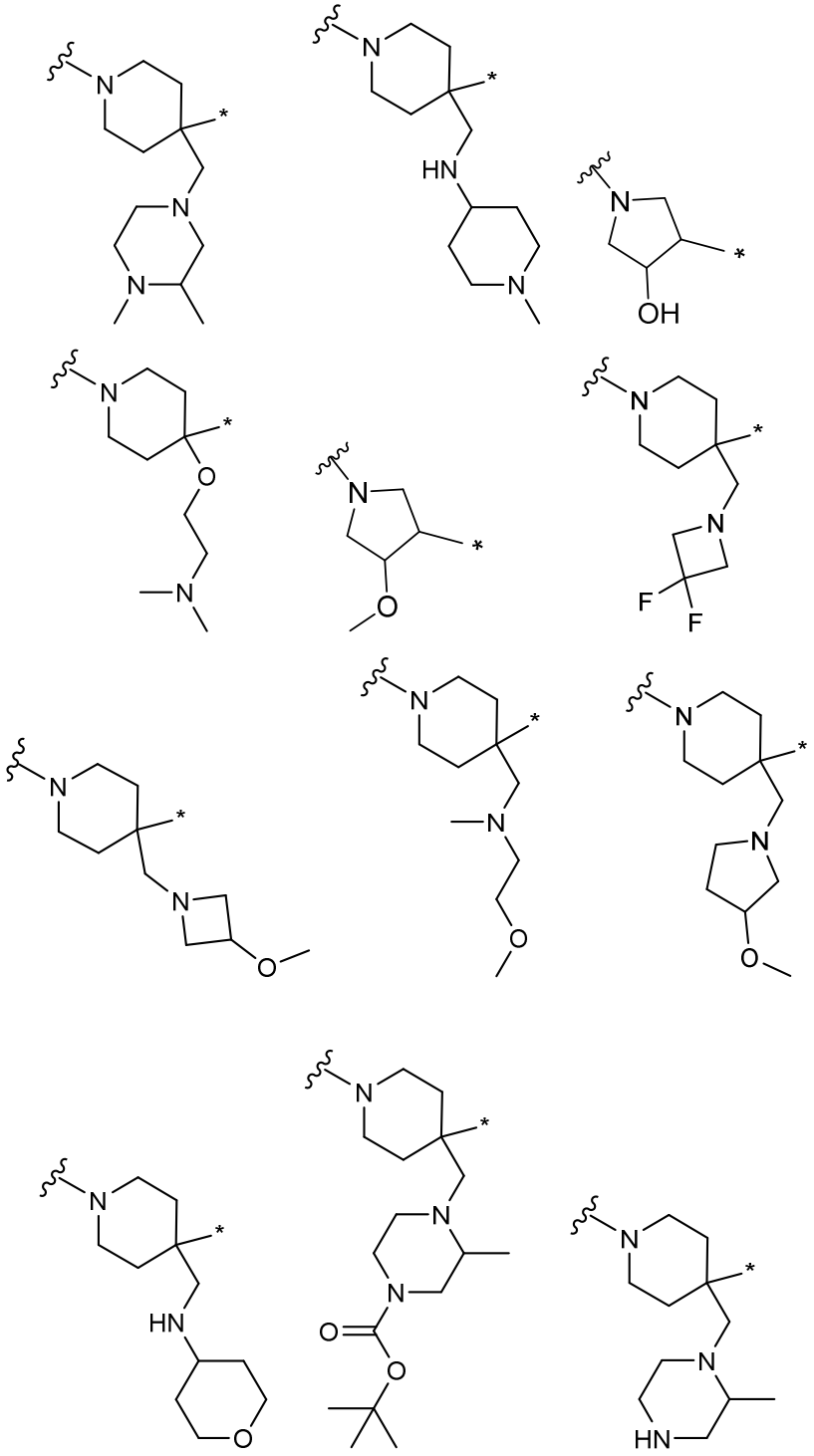
[00182] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, cada R^a se selecciona independientemente de C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es uno. En una forma de realización R^b es (a) hidroxi, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquilo)-C(=O)NH-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-, (k) hetCic^{b}C(=O)NH- o (l) hetAr^{a}C(=O)NH-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. Los ejemplos no limitativos cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado opcionalmente sustituido incluyen las estructuras:

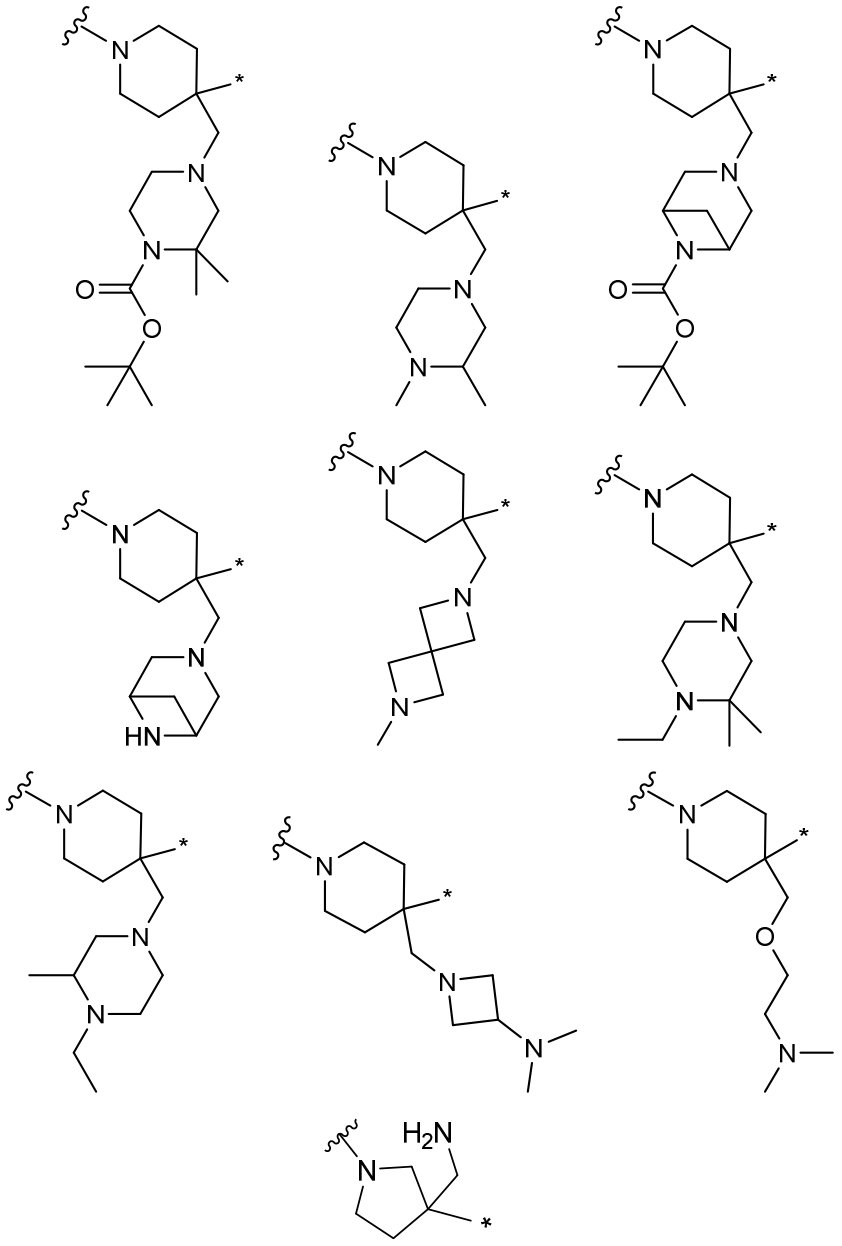






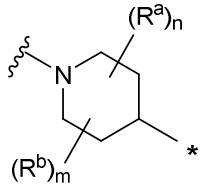




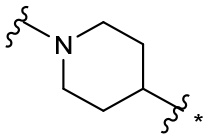


[00183] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión al grupo E.

[00184] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno que puede estar representado por la estructura:

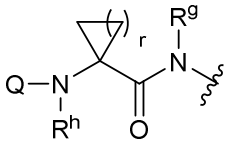


[00185] donde n y m son cero, es decir, el Anillo D puede estar representado por la estructura:

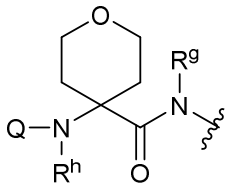
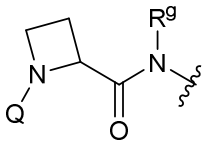


[00186] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión al grupo E.

[00187] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; E es (a) hidrógeno, (b) hidroxi, (c) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (d) Ar^1C1-C6 alquilo en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquilo, (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (j) $hetAr^2NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (r) $hetCic^5C(=O)$-, (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (t) (C1-C6 alquil)SO_2-, (u) Ar^1(C1-C6 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (v) $hetAr^4C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (w) $hetAr^2$-S(=O)-, (x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2SO_2-, (y) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-, (z) $hetAr^2SO_2$-, (aa) Ar^1, (bb) $hetAr^2$, (cc) $hetCic^5$, (dd) C1-C6 alcoxi, (ee) Ar^1(C1-C6 alquil)-O-, (ff) $hetAr^2$(C1-C6 alquil)-O-, (gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 alquil-, (hh) Ar^1(C1-C6 alquil)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (ii) $hetAr^2$-S-, (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo, (kk) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (ll) (C1-C6 alquil)$NR^gC(=O)O$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (mm) (C1-C6 alquil)NR^gSO_2- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (nn) $hetCic^5C(=O)NR^g$-, (oo) Q-NR^h(C1-C3 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-, (pp)

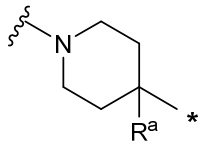


donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, Q es H, C1-C6 alquilo o

(C1-C6 alquil)OC(=O)- y r es 1, 2, 3 o 4, (qq)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-, (rr)  donde R^g es H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-, (ss) R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, (tt) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)NR^g- donde el cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halógenos, (uu) (C1-C6 alquil)C(=O)NR^gCH_2- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (vv) (C1-C6 alquil)SO_2NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) hetCic^{b}C(=O)NH- o (l) hetAr^{a}C(=O)NH-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y Ar^1, hetAr^2, hetAr^a, hetCic^b, hetCic^5, R^g, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, cada R^a se selecciona independientemente de un sustituyente de C1-C6 (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, R^b es (a) hidroxi, (c)

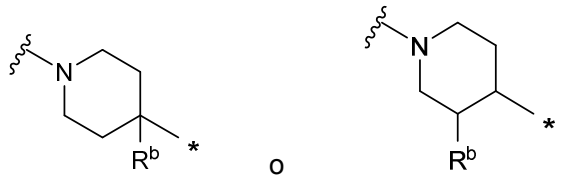
hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (k) hetCic^{b}C(=O)NH-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; hetCic^b y hetAr^a son como se definen para la Fórmula I, n es 0, 1 o 2; y m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es (a) OH, (c) hetCic^{b}CH$_2$- en donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (e) R^{c}R^{d}N- o (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

[00188] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno que puede estar representado por la estructura:



[00189] en donde 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 al grupo E, y R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo.

[00190] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno que puede estar representado por las estructuras:

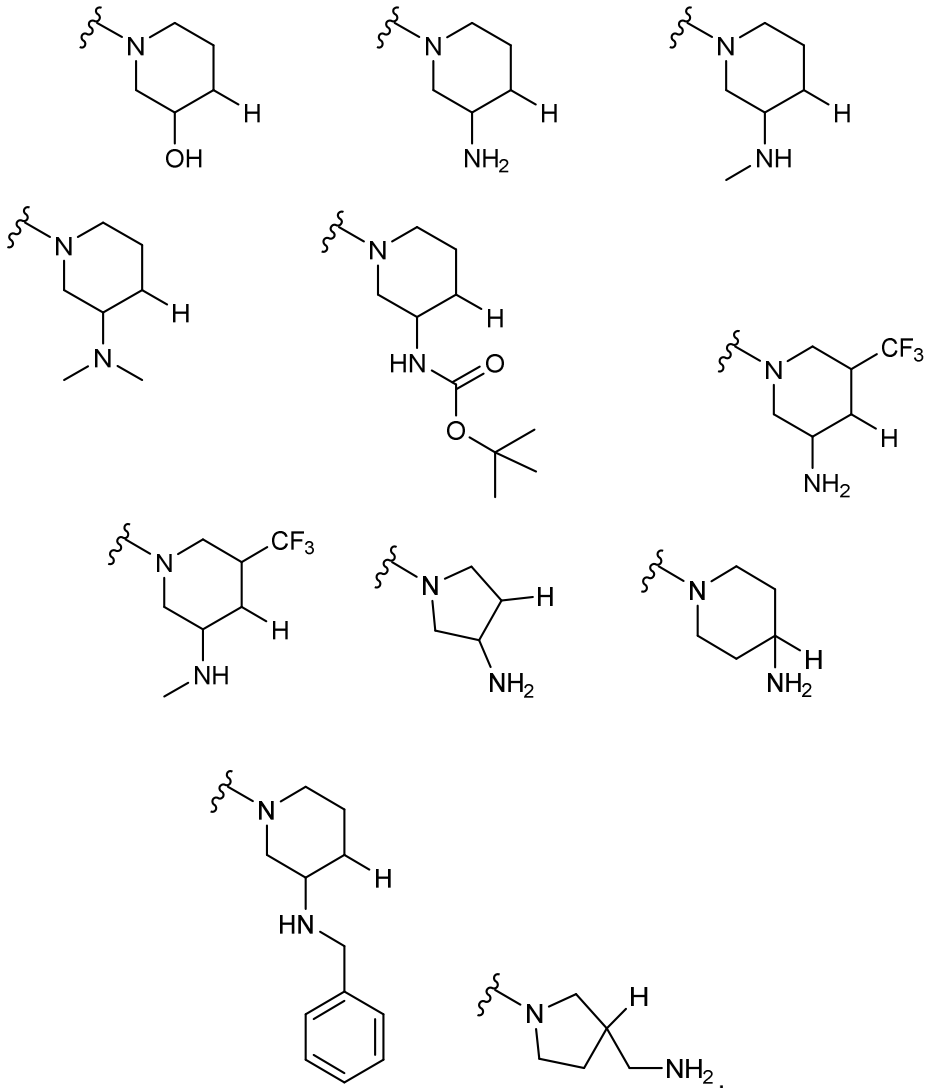


[00191] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, y el asterisco indica el punto de unión al grupo E, y R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquilo)-C(=O)NH-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) hetCic^{b}C(=O)NH- o (l) hetAr^{a}C(=O)NH-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es (a) OH, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (e) R^cR^dN- o (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros); y hetCic^b es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, R^b es (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (e) R^cR^dN- o (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros); y hetCic^b es como se define para la Fórmula I.

[00192] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; E es (d) Ar^{1}C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) hetAr^{2}C1-C6 alquil-, (g) Ar^{1}O-, (h) hetAr^{2}O-, (k) $R^3C(=O)NR^g$ donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (m) hetAr^{2}C(=O)NR^g$(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1, o (n) $R^4R^5NC(=O)$- donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5

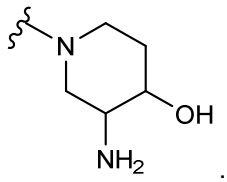
o 6; m es 0 o 1; y Ar^1, $hetAr^2$, R^g, R^3, R^4, y R^5 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, cada R^a se selecciona independientemente de un sustituyente de C1-C6, R^b es OH o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; n es 0, 1 o 2; y m es 0 o 1.

[00193] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; E es hidrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$- donde $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y m es 0 o 1. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo. En una forma de realización, R^b es OH o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo, (C1-C6 alcoxi)C(=O)- o $PhCH_2$-. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



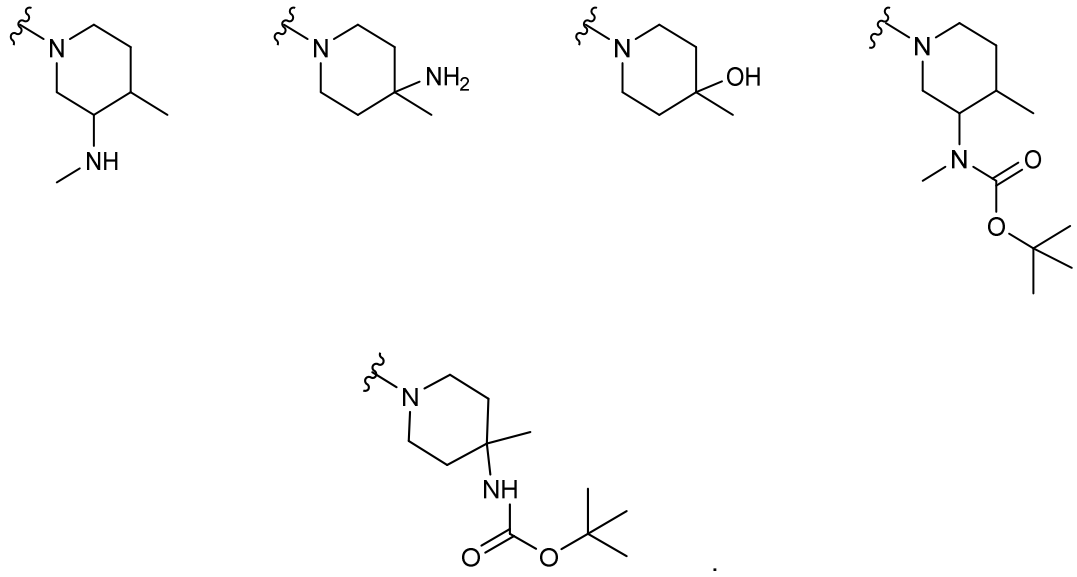
[00194] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I;

R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hidroxi. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



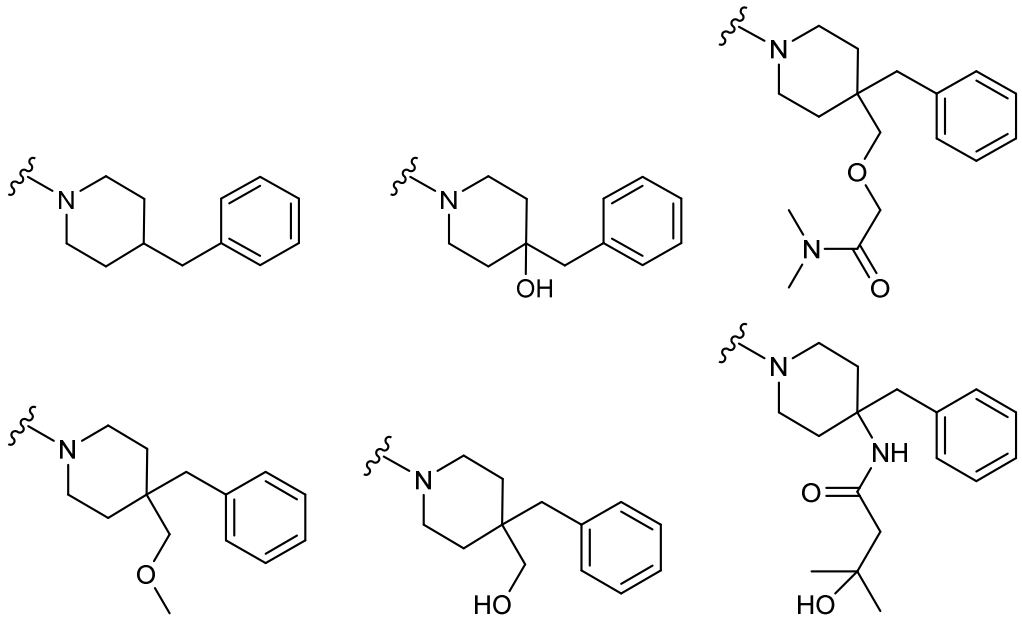
[00195] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo,

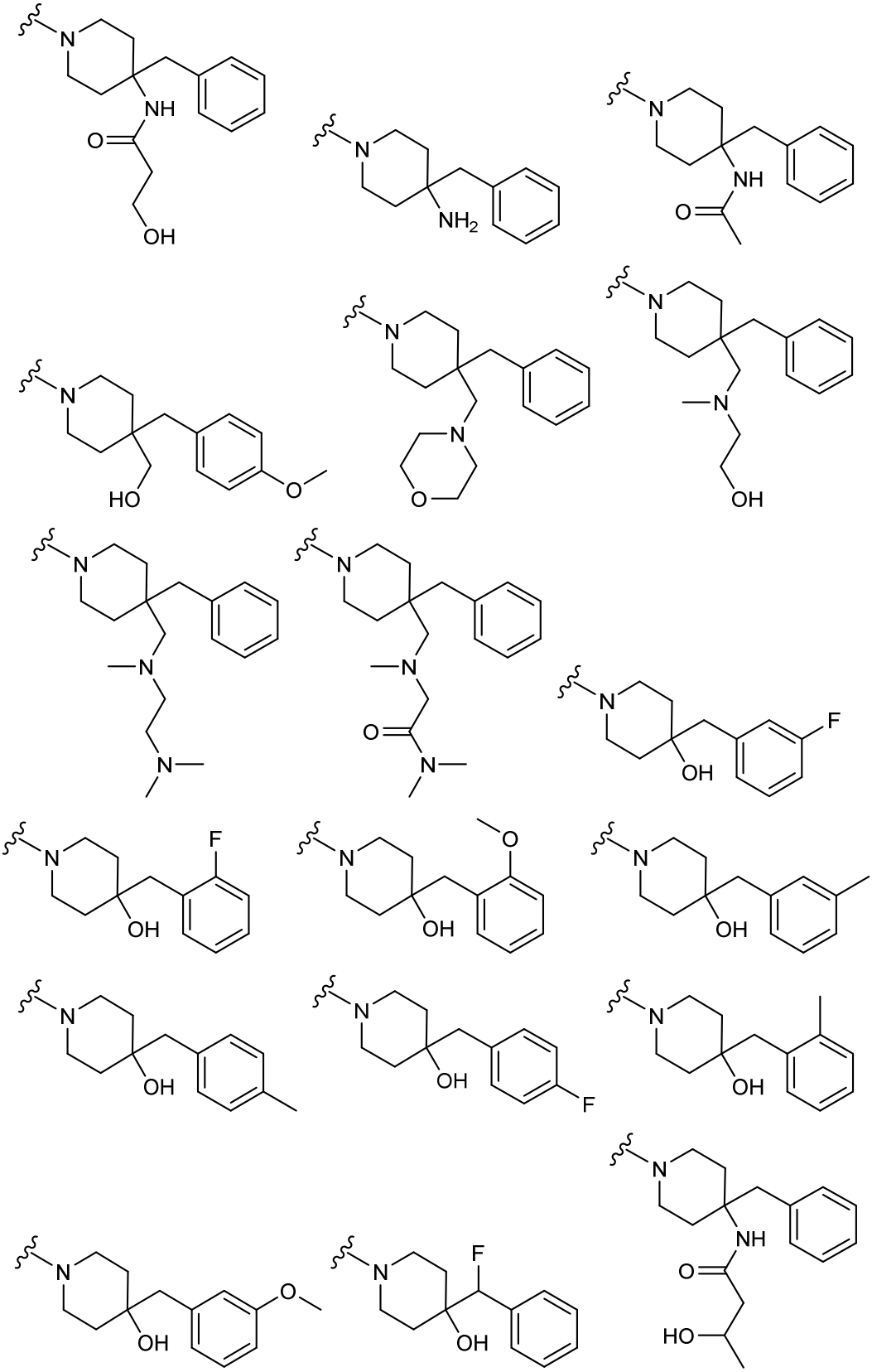
$PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, R^b es OH o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

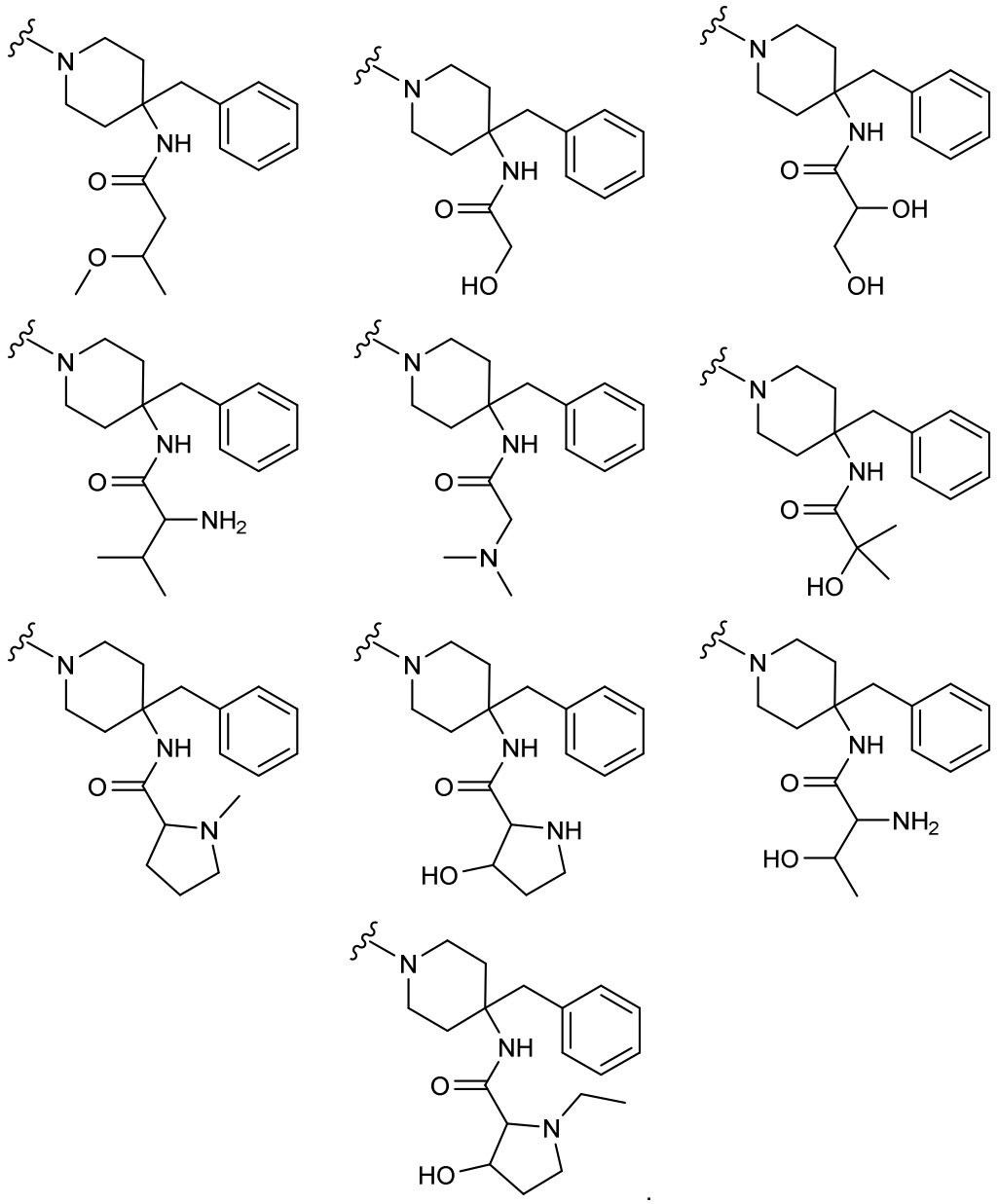


[00196] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, R^a, R^b, n, y m son como se definen para la Fórmula I, y E es Ar^1C1-C6 alquilo en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo,

(i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH_2)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2- o (k) hetCic^{b}C(=O)NH-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH_2-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^{1}C1-C6 alquilo, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros y donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, R^b es OH. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

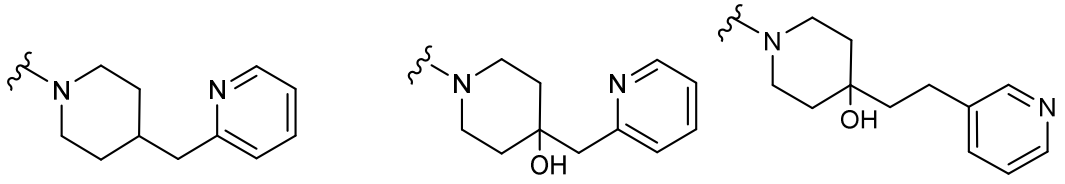


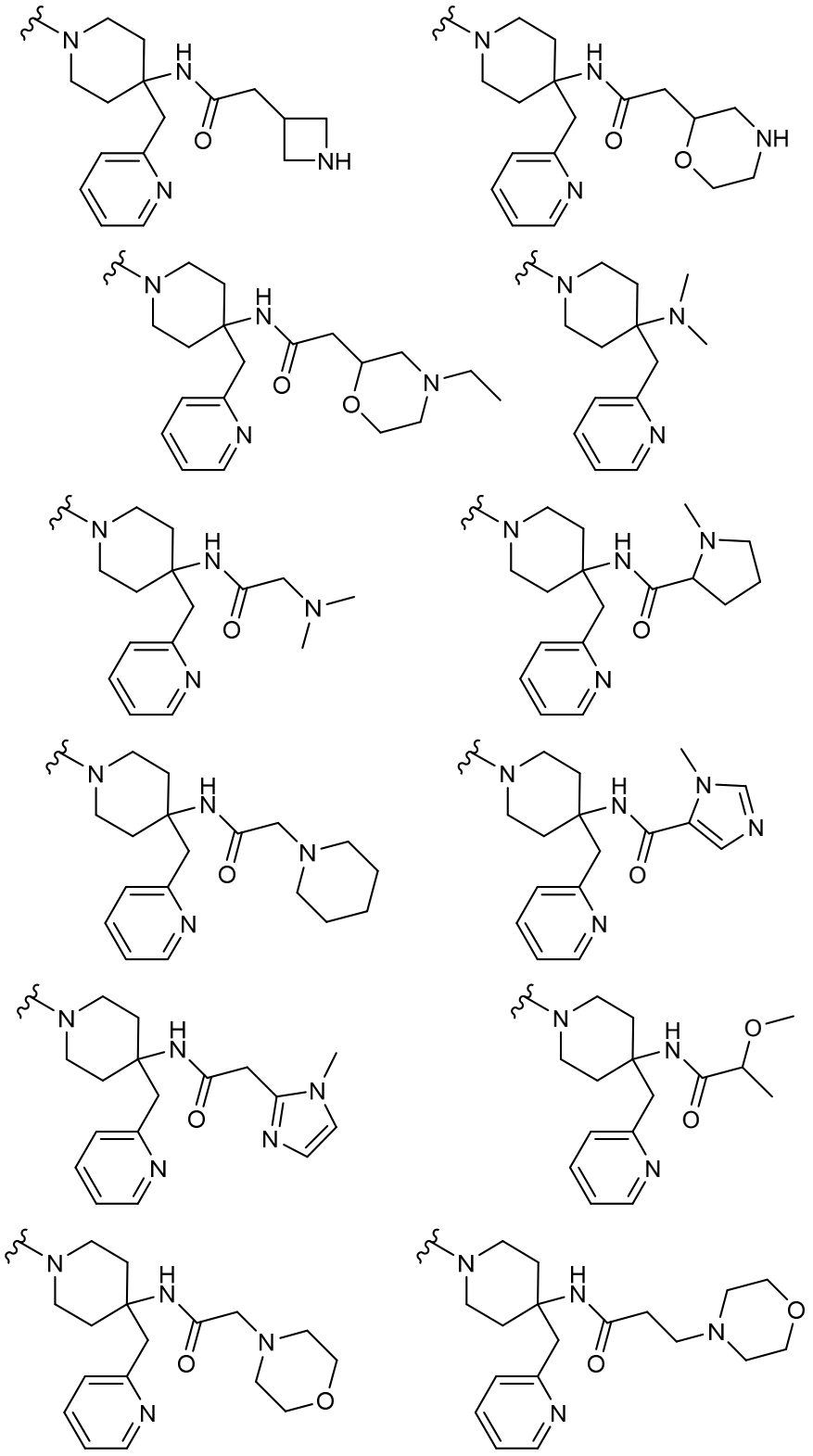


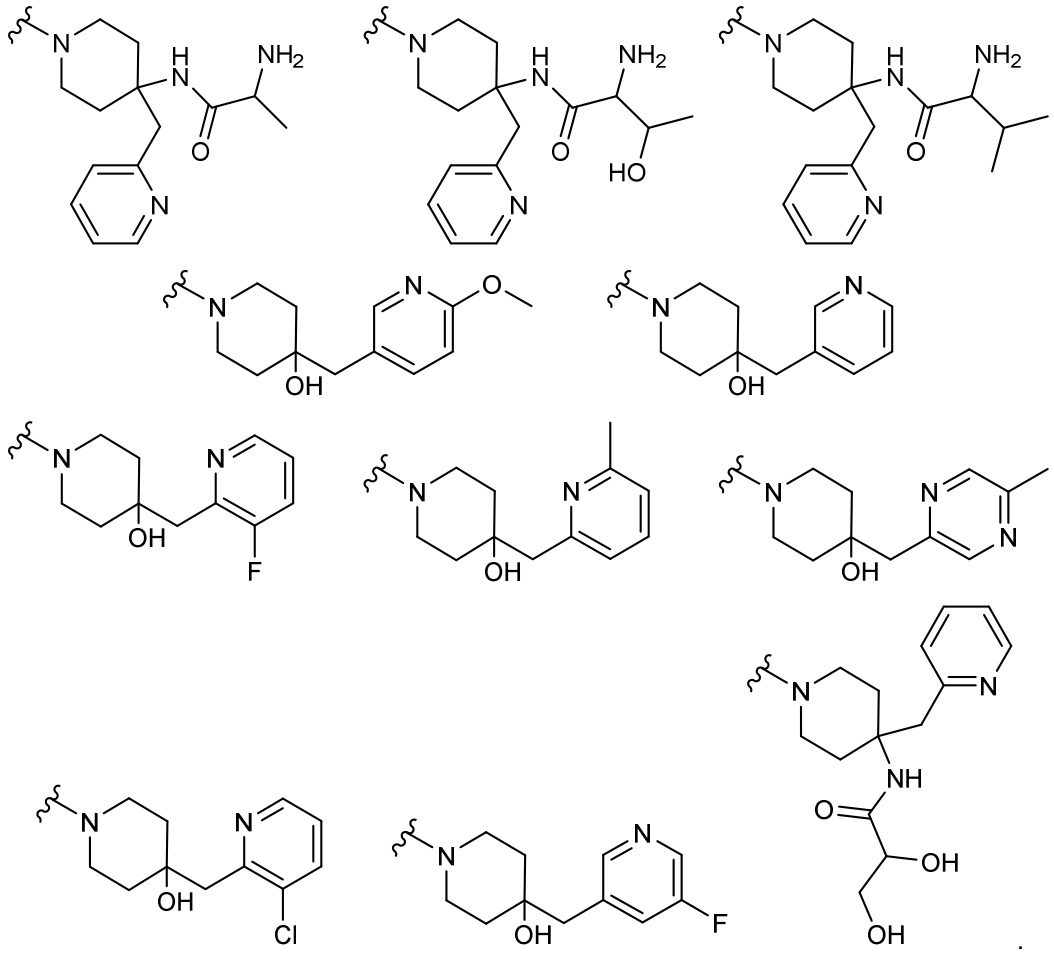


[00197] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada

R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) $hetCic^bC(=O)NH$- o (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; $hetAr^a$ y $hetCic^b$ son como se definen para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $hetAr^2$C1-C6 alquilo, donde $hetAr^1$ es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es (a) hidroxi, (e) R^cR^dN-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (k) $hetCic^bC(=O)NH$- o (l) $hetAr^aC(=O)NH$-. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

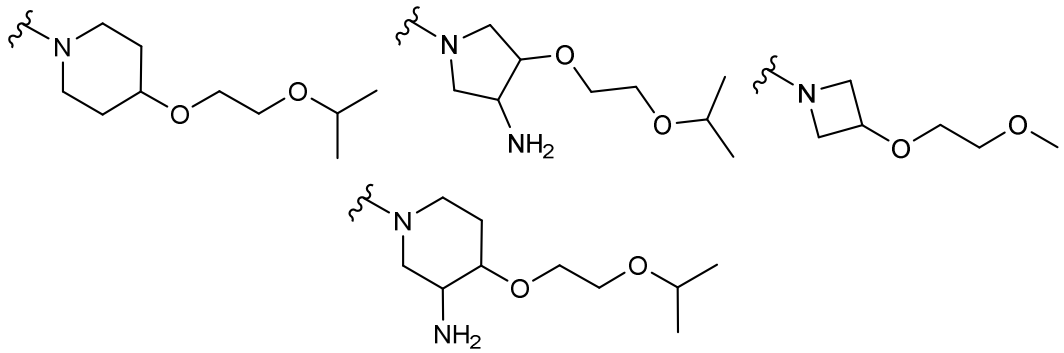






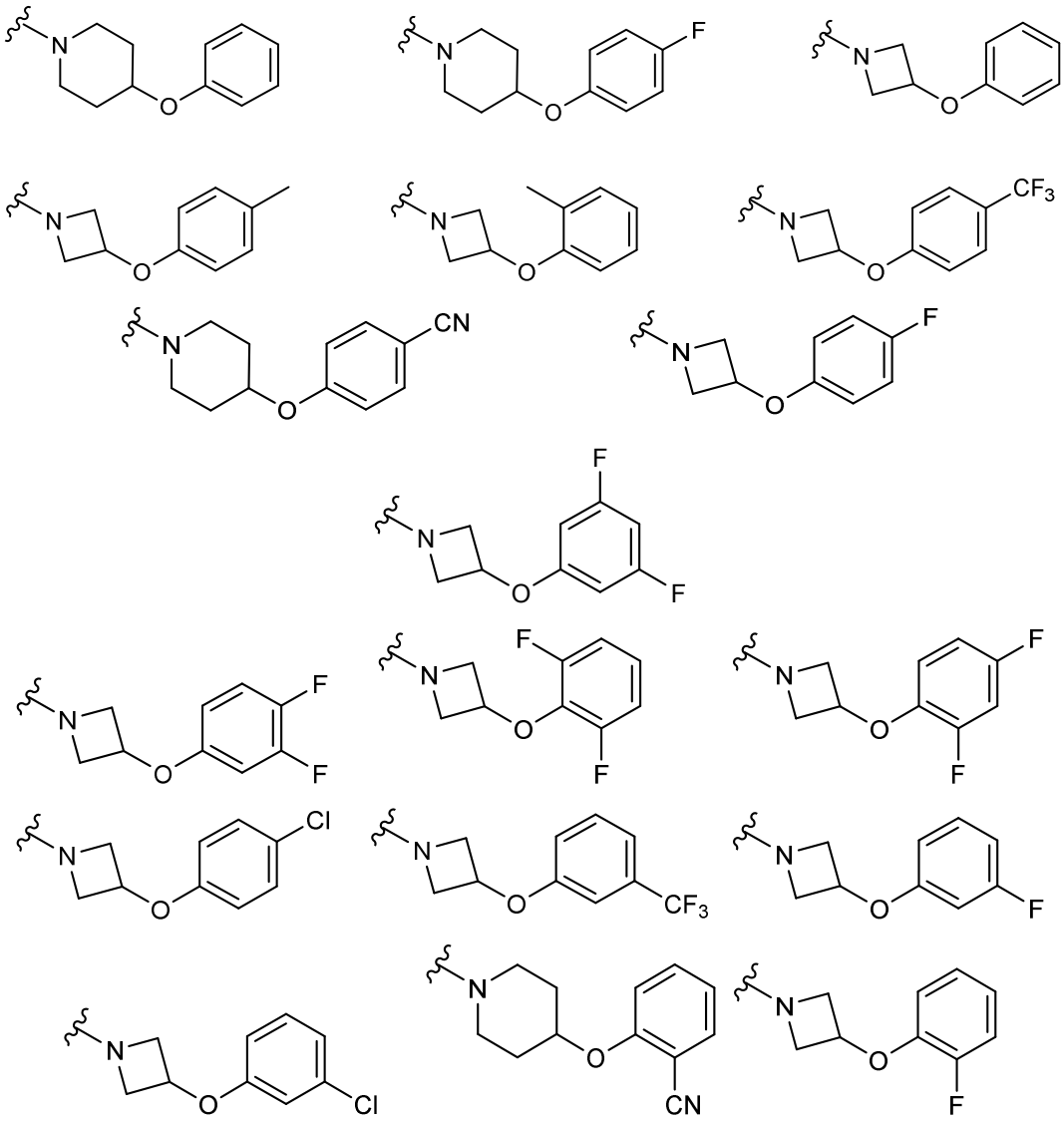
[00198] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-,

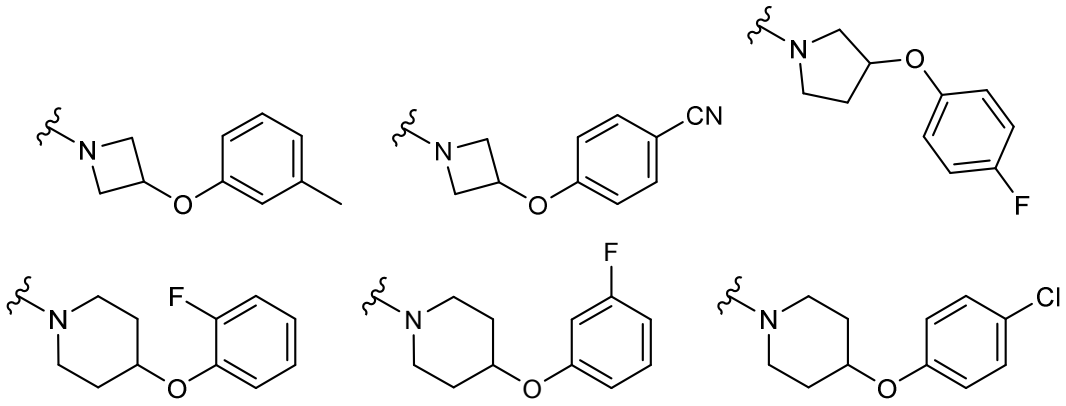
(R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN-. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00199] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico

de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^1O-, donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN y C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4 o 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

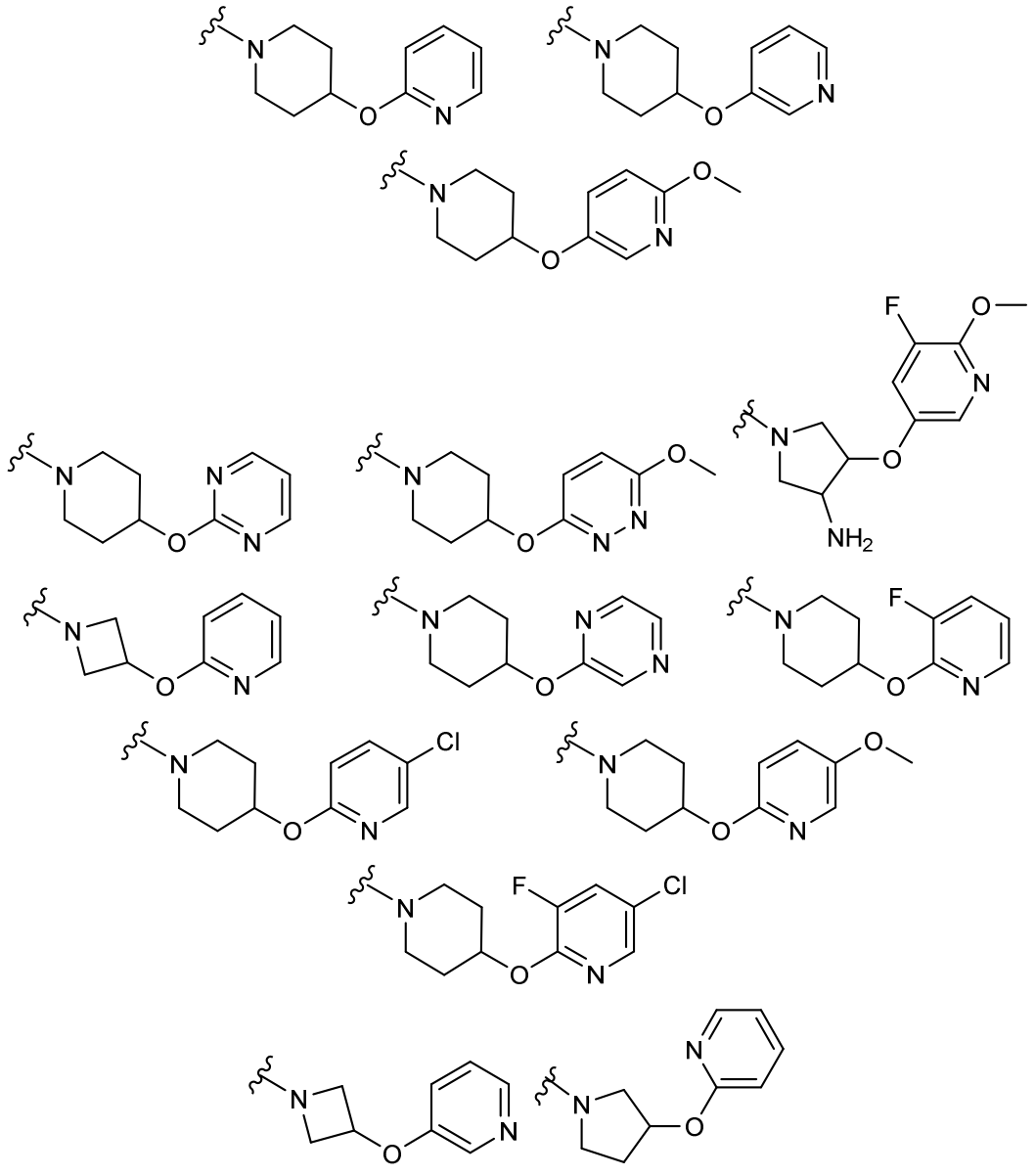


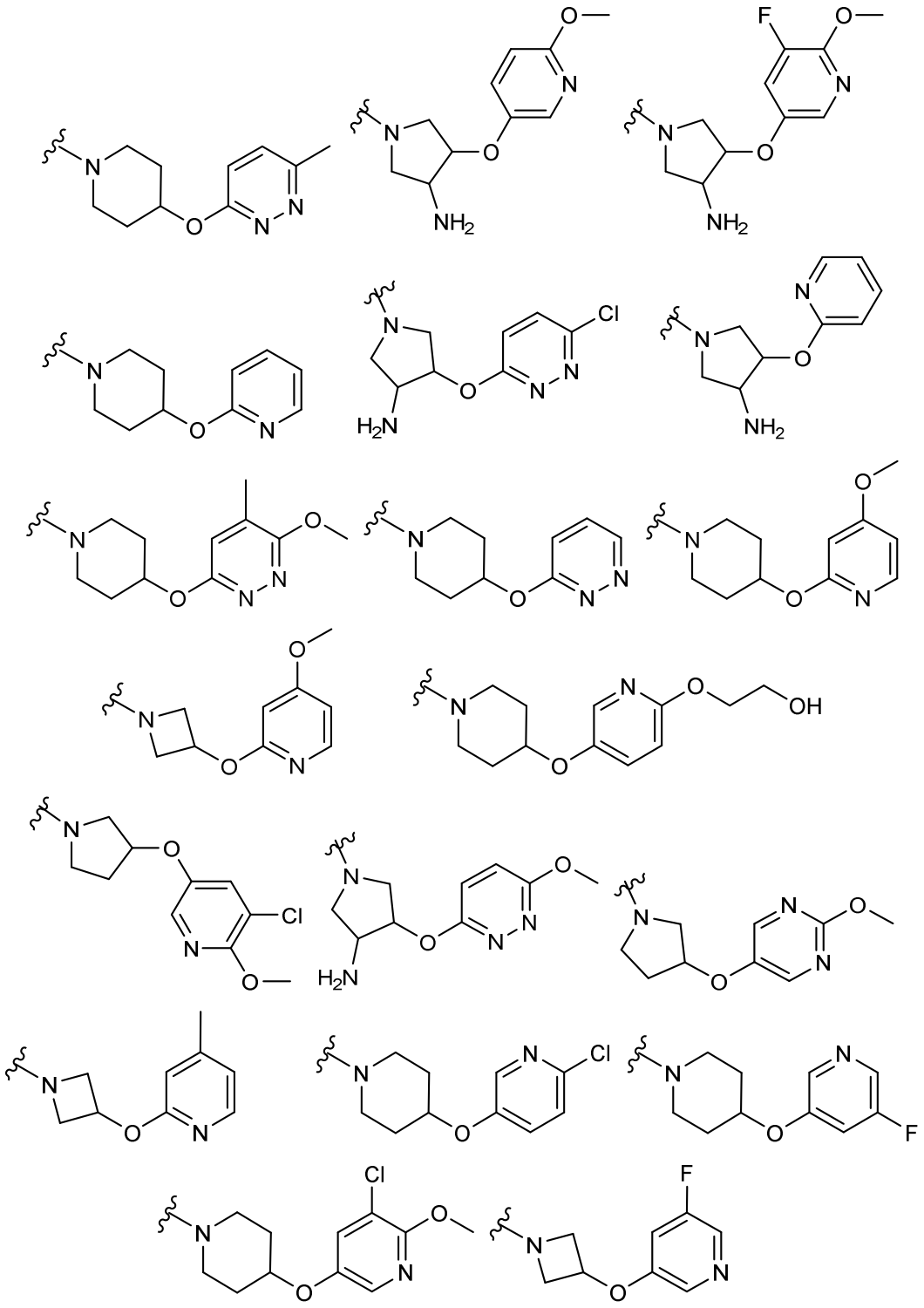


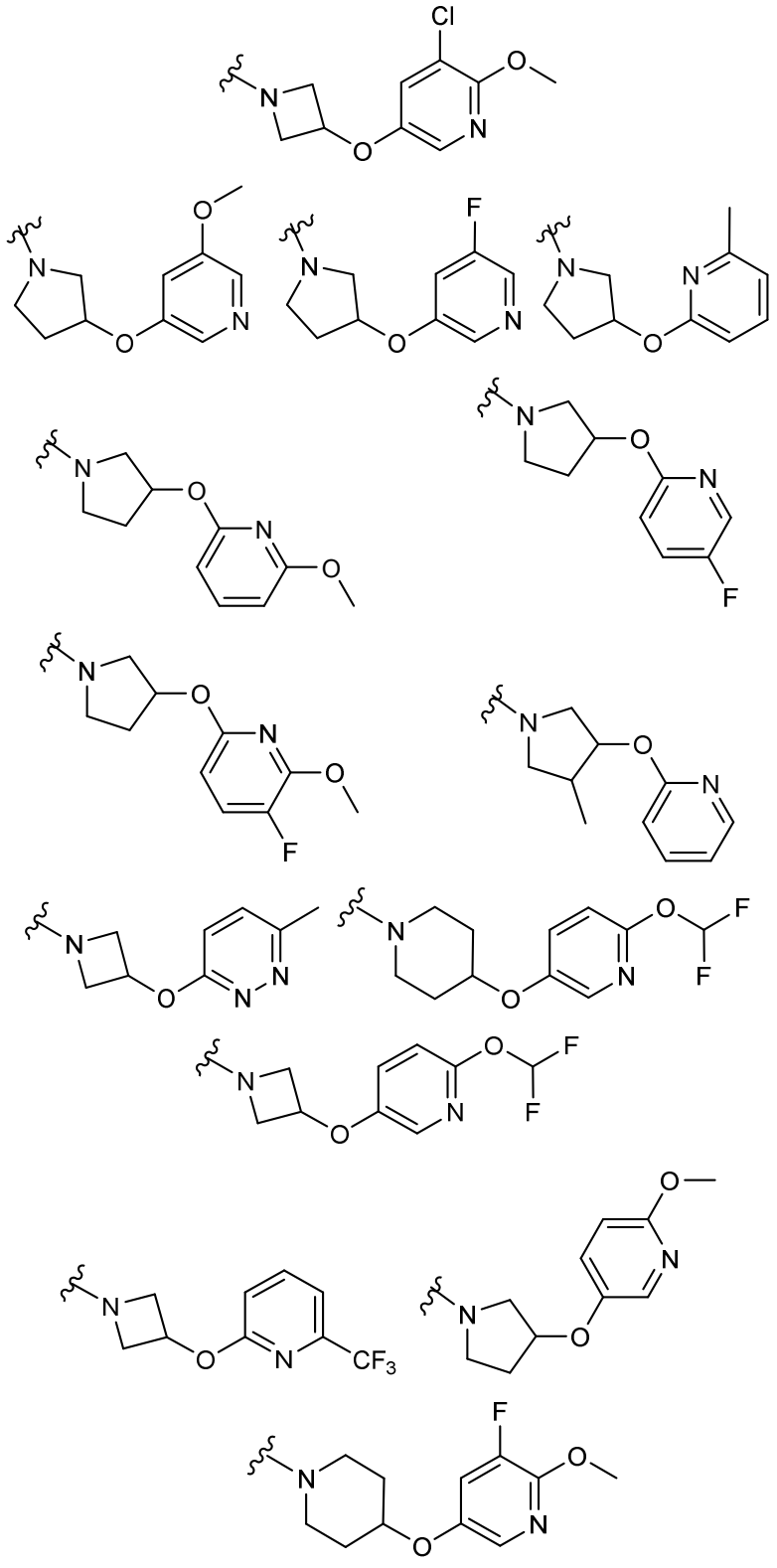
.

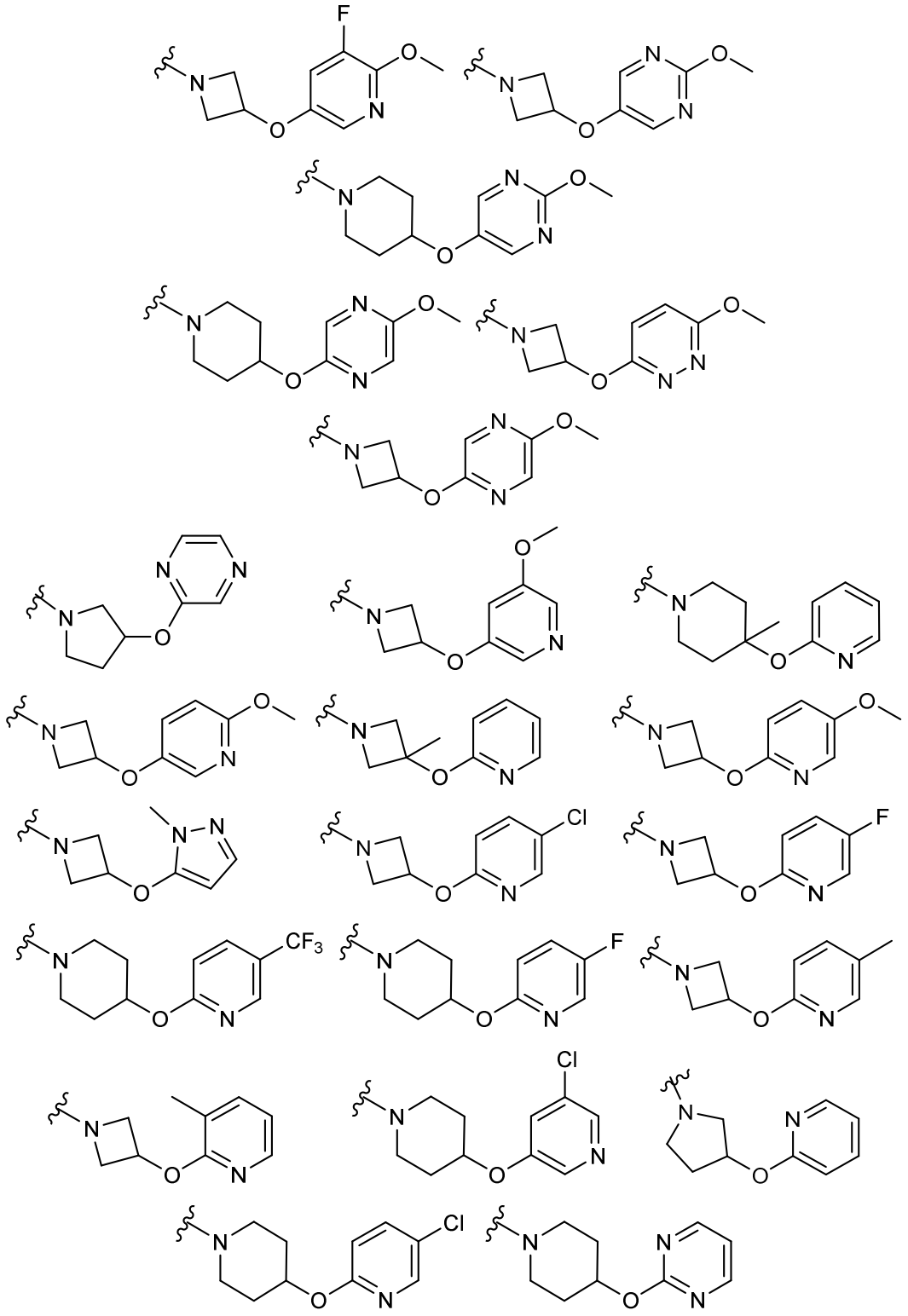
[00200] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^{2}O-, donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C1-C6 alcoxi (opcionalmente

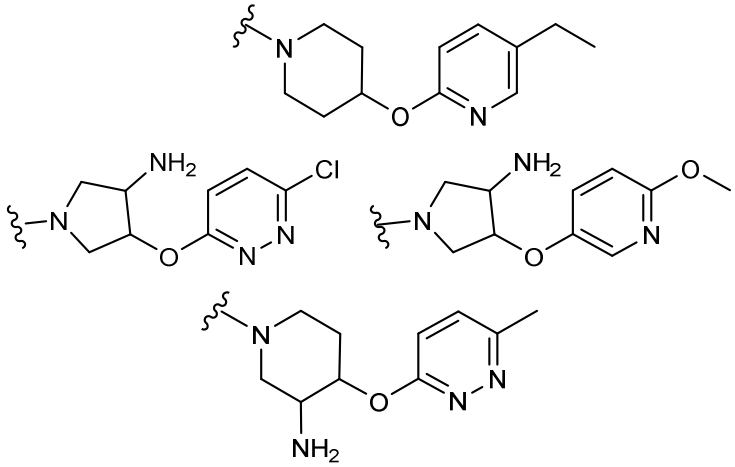
sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxiC1-C6 alcoxi. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN-. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:





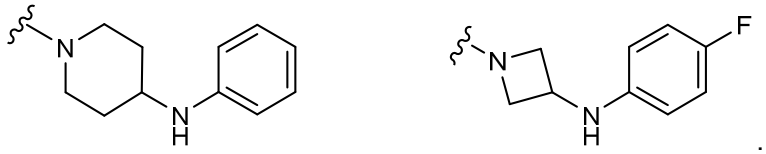




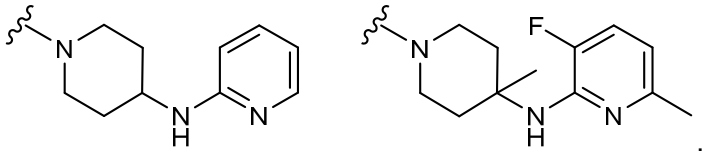


[00201] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1, y E es Ar^1NR^g-, donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I** y R^g es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, Ar^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0.

Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



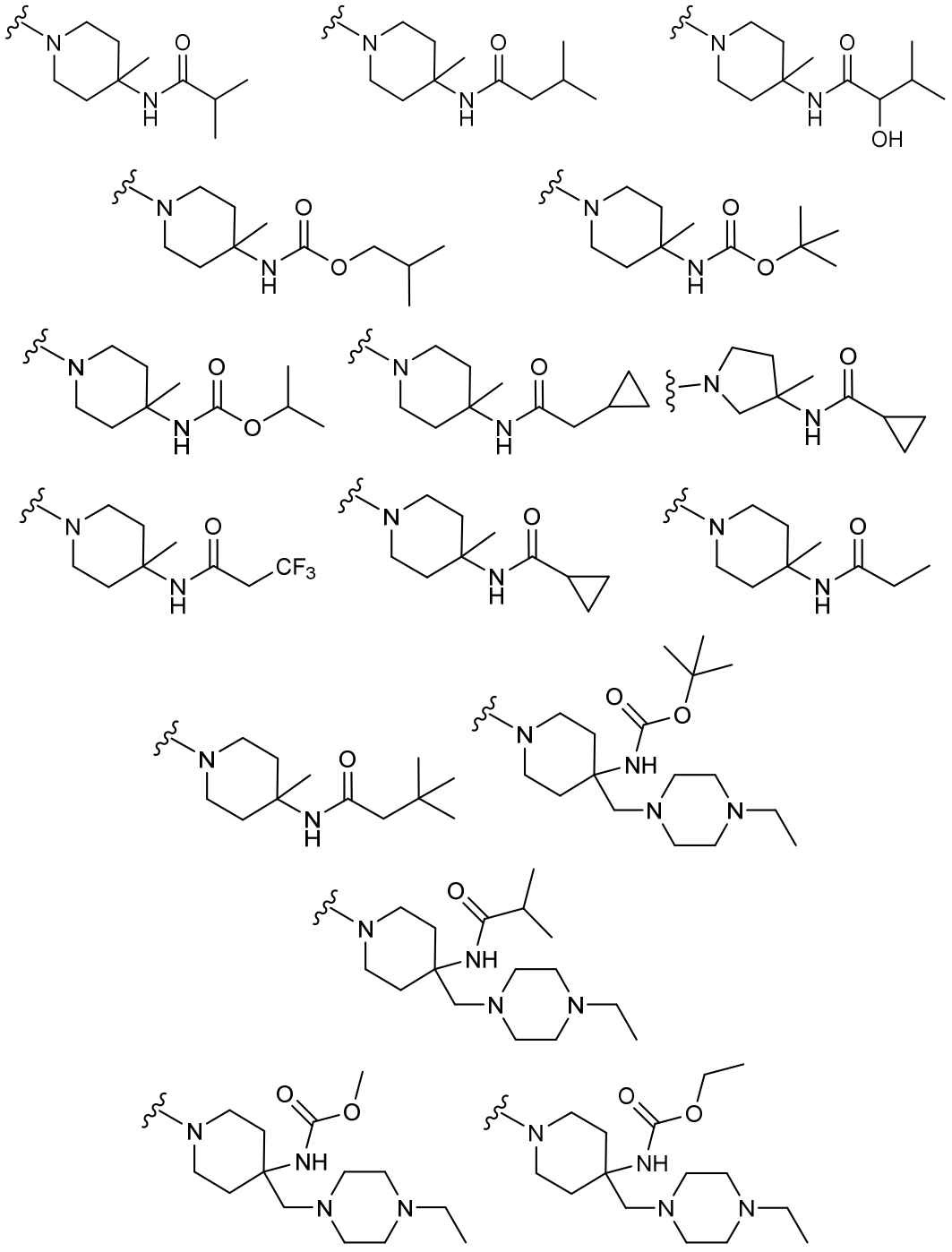
[00202] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1, y E es $hetAr^2NR^g$- donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula **I** y R^g es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo y halógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

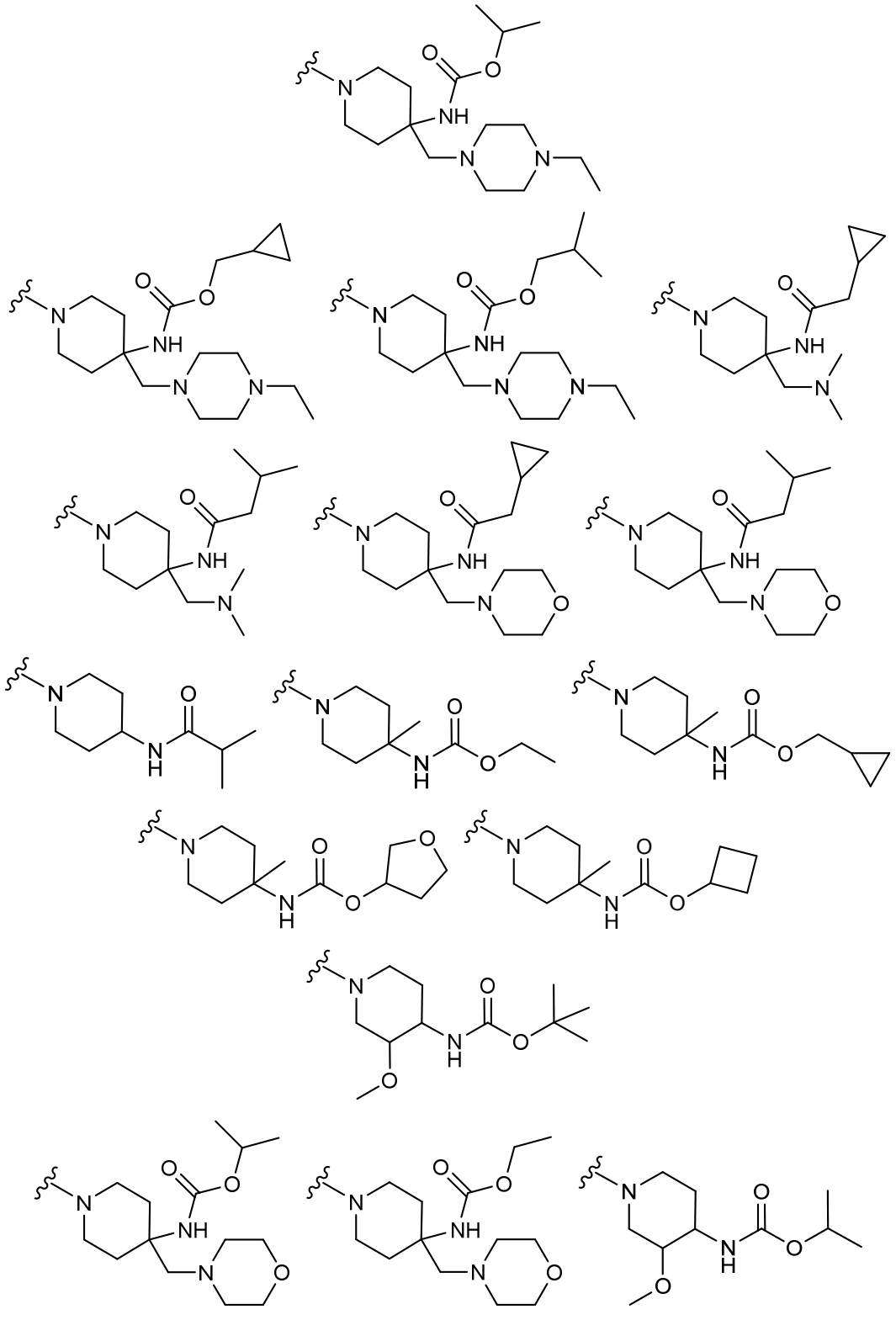


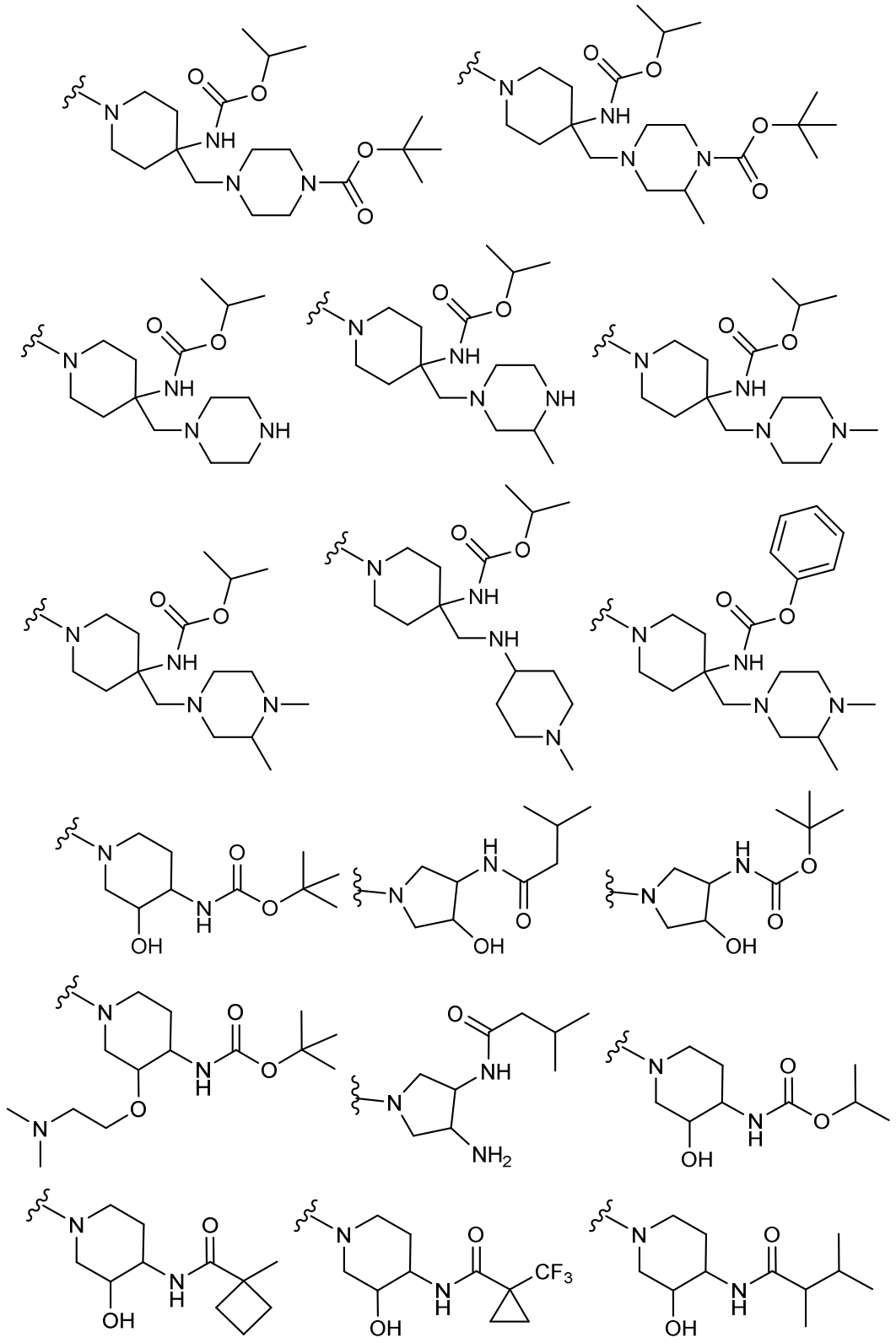
[00203] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7

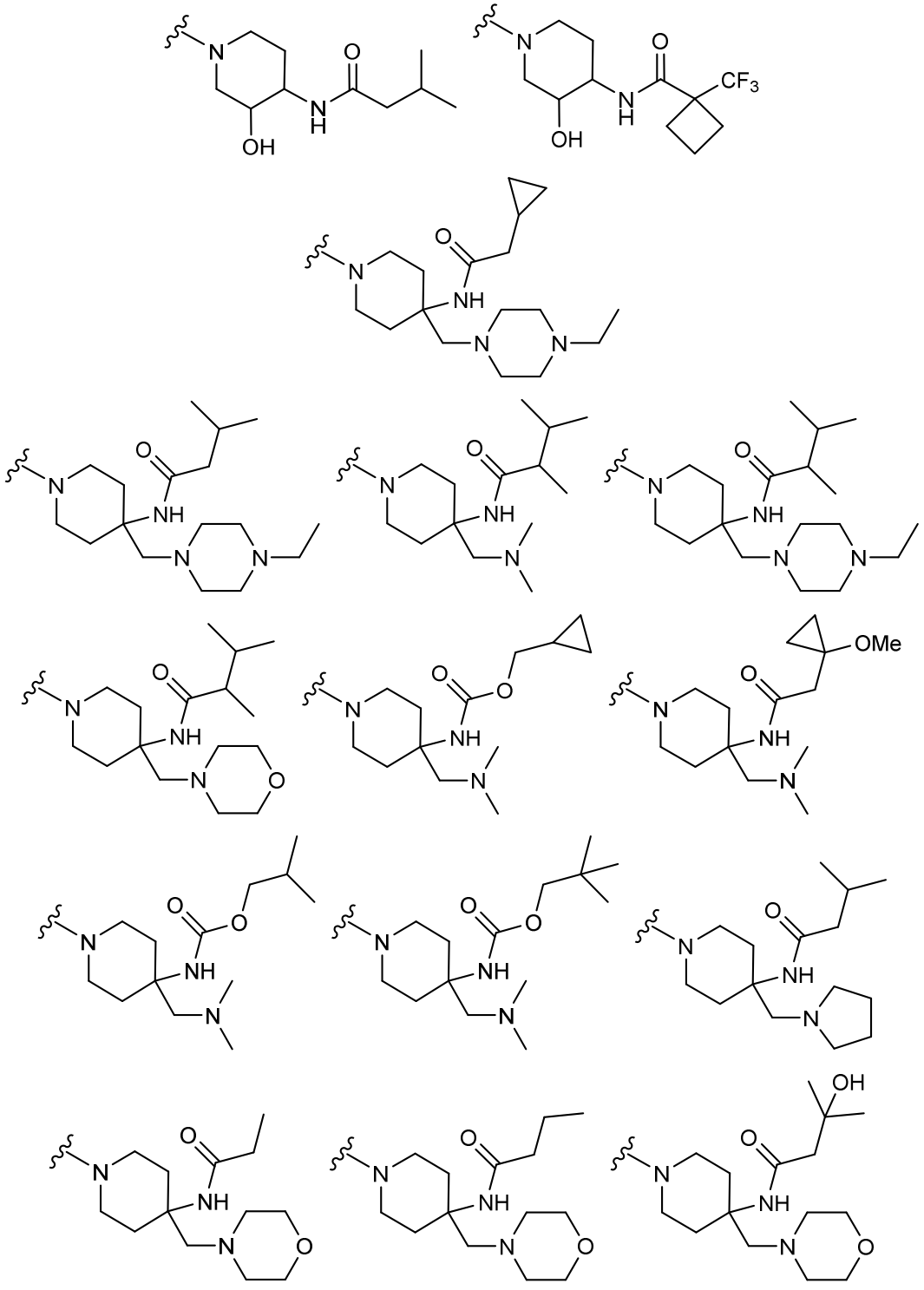
miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$- (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1, y E es R^3C(=O)NR^g- donde R^3 y R^g son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, R^g es hidrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, m es 1 y n es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, R^b es hidroxi, hetCic^{b}CH$_2$-, R^cR^dN-, R^cR^dNCH$_2$-, C1-C6 alcoxi, (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-, donde hetCic^b, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, R^b es hetCic^{b}CH$_2$- donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y R'R''N- donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- o R^cR^dNCH$_2$- donde R^c es hidrógeno o C1-C6

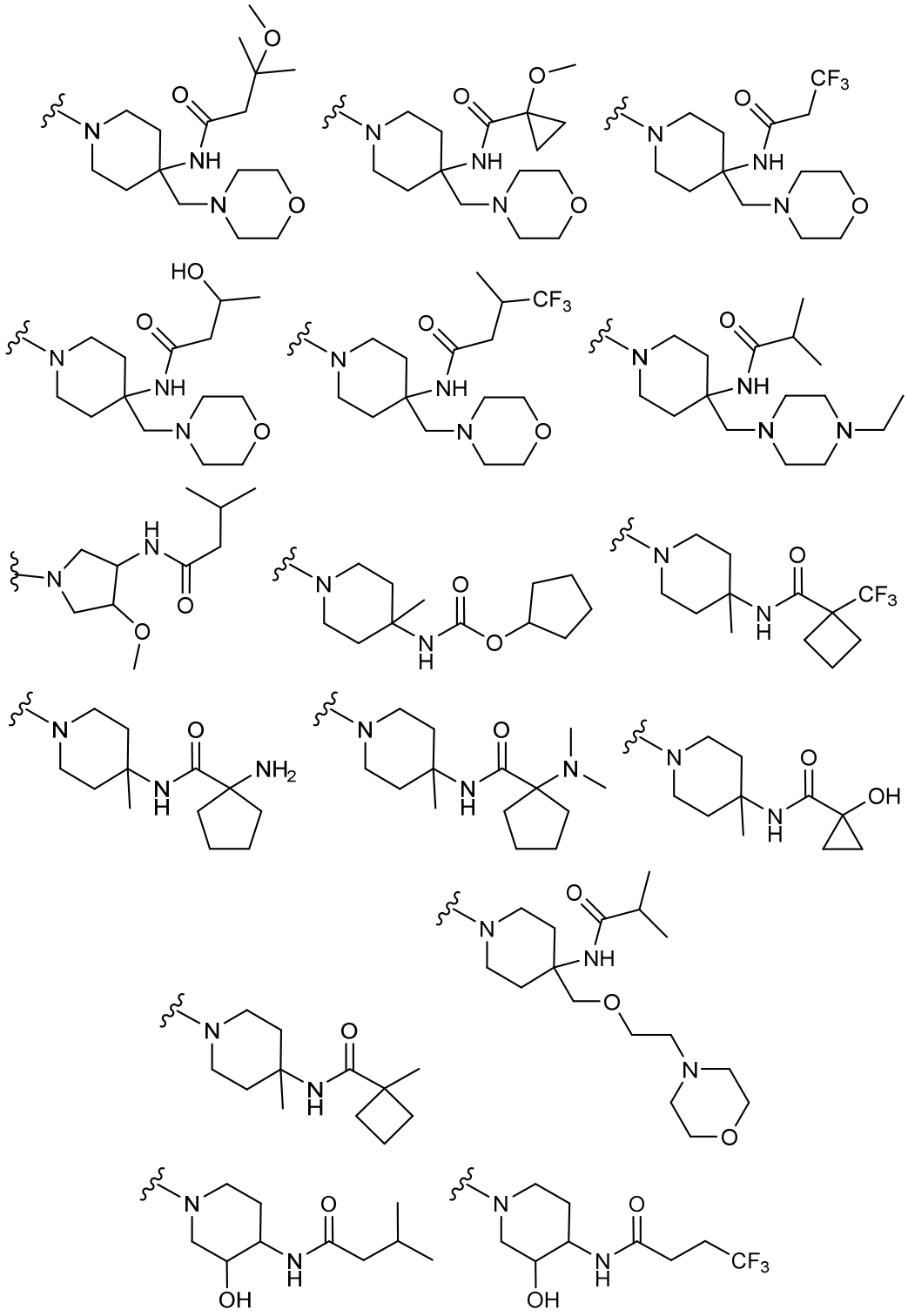
alquilo y R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

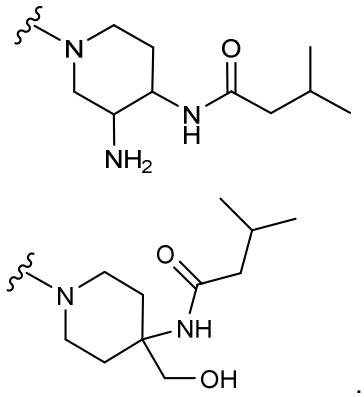






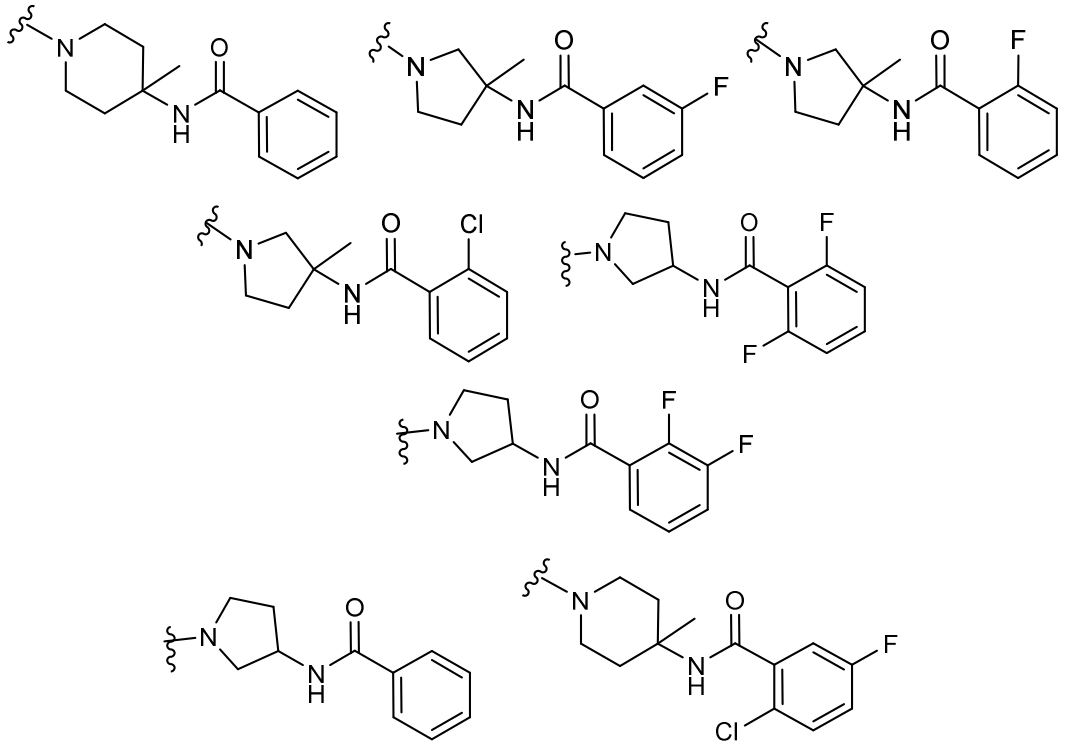


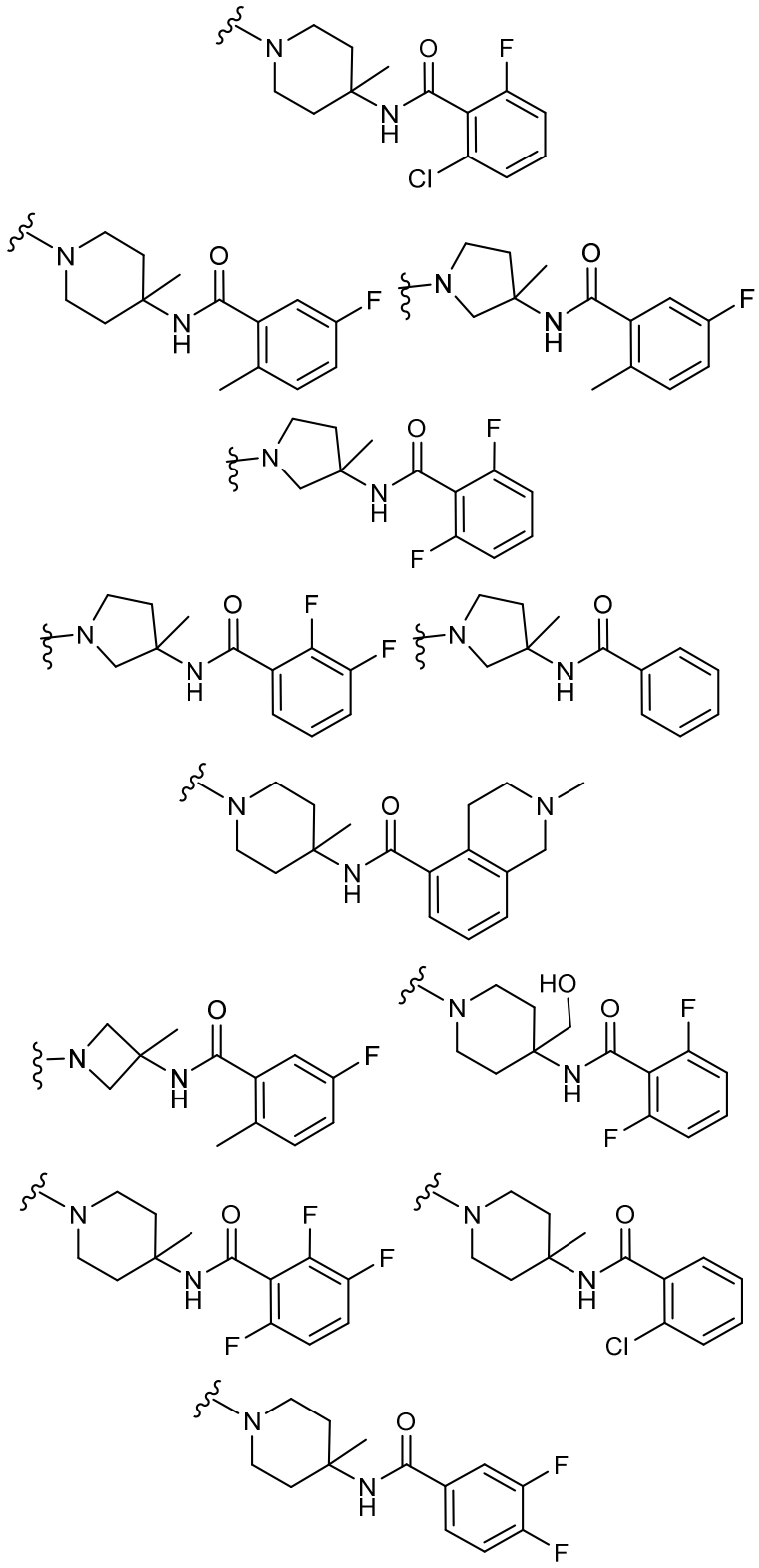


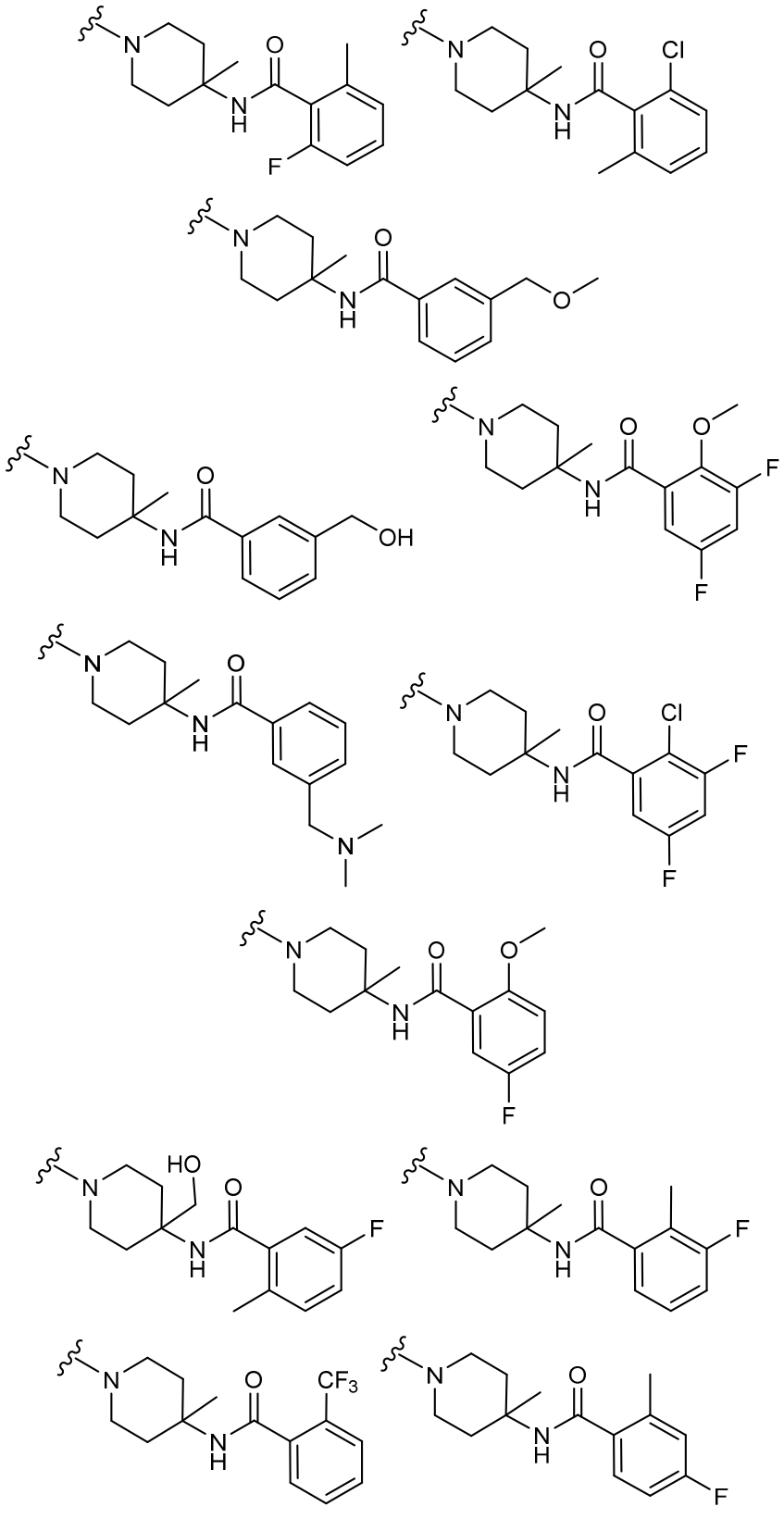


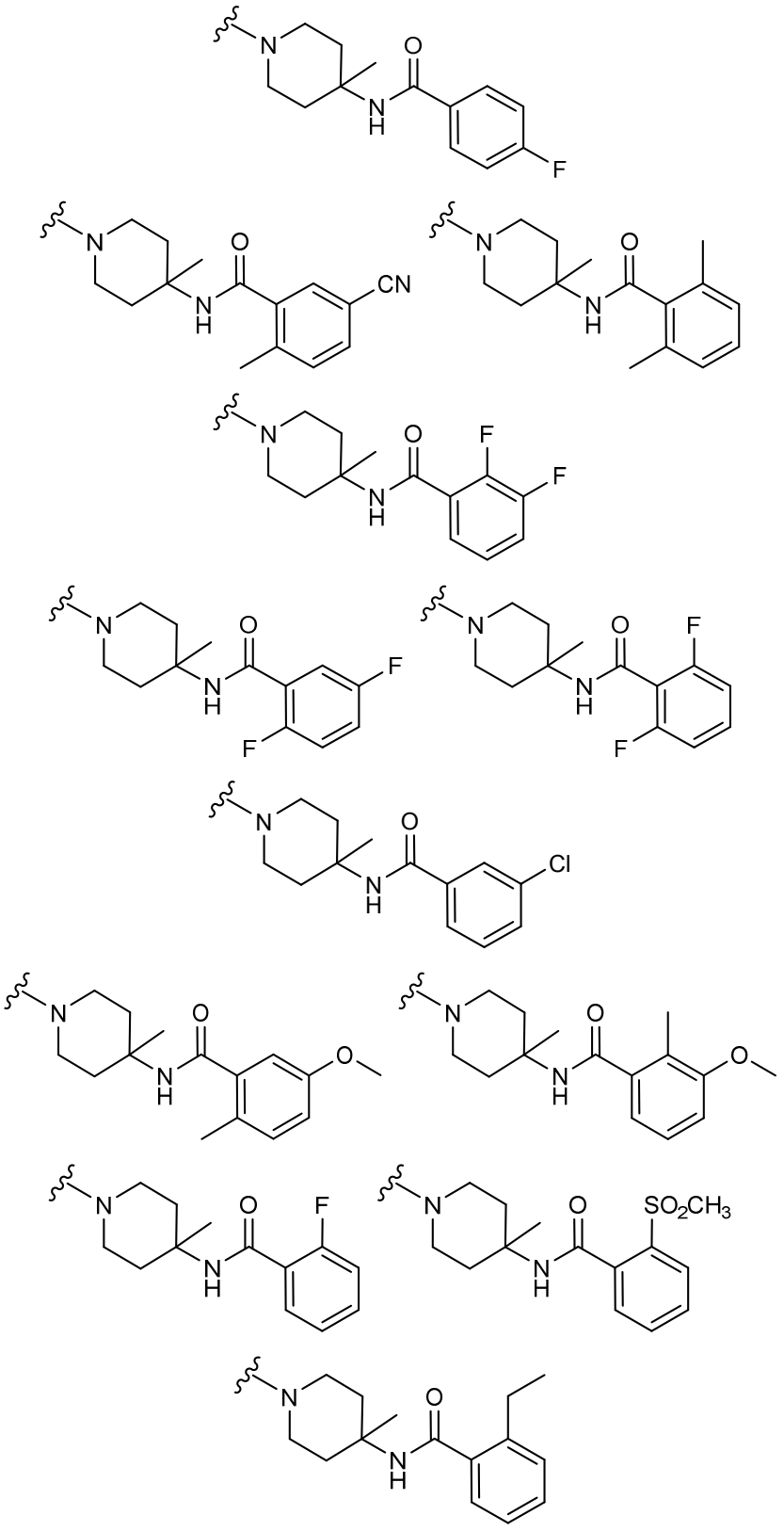
[00204] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $Ar^1C(=O)NR^g$- donde Ar^1 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxiC1-C6 alquilo, (C1-C6 alquil)SO_2-, y (R^eR^fN)C1-C6 alquil- donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de

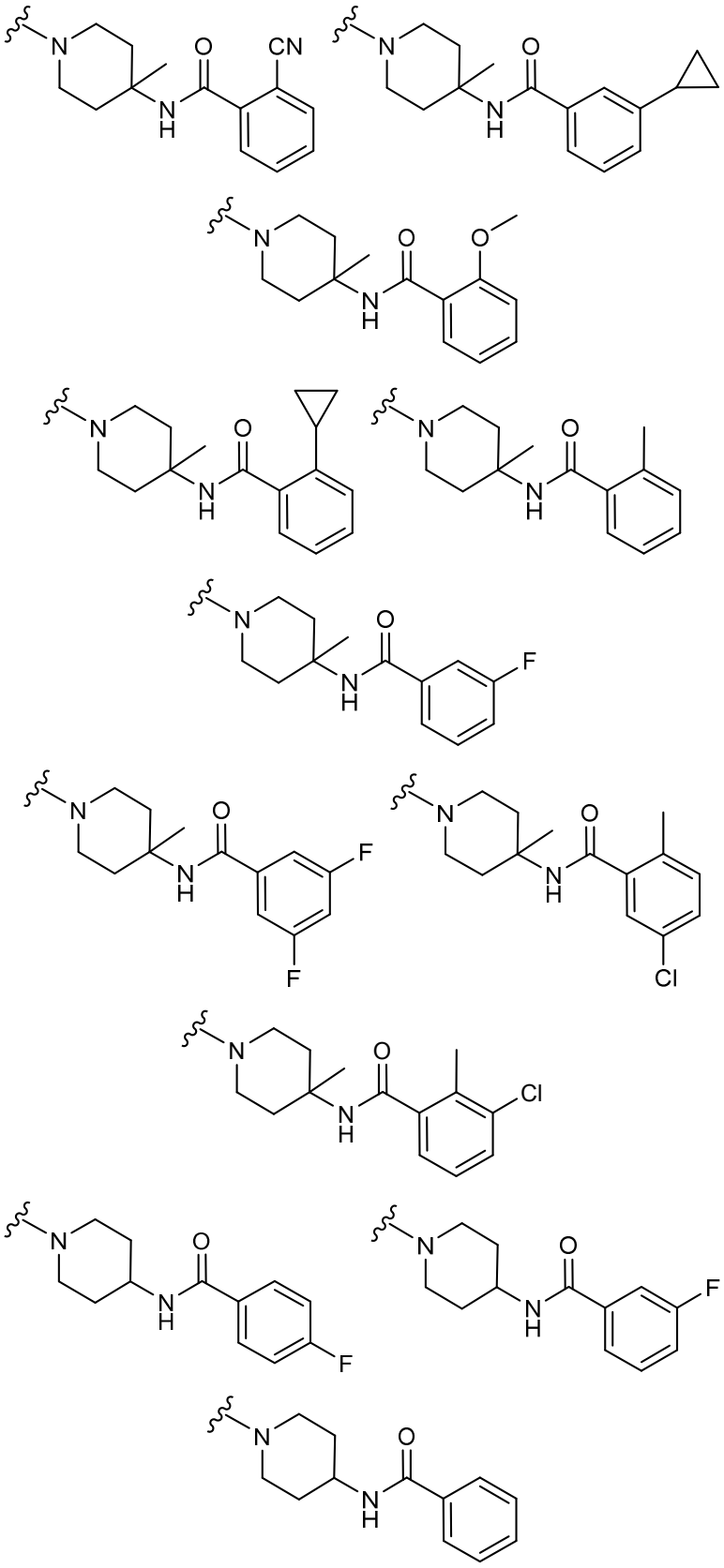
realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, n es 1 y m es 0. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o hidroxiC1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es C1-C6 alcoxi, hetCic^{b}CH$_2$- o $R^cR^dNCH_2$-, donde hetCic^b, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, R^b es hetCic^{b}CH$_2$- donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-. En una forma de realización, R^b es $R^cR^dNCH_2$- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, R^b es hidroxilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

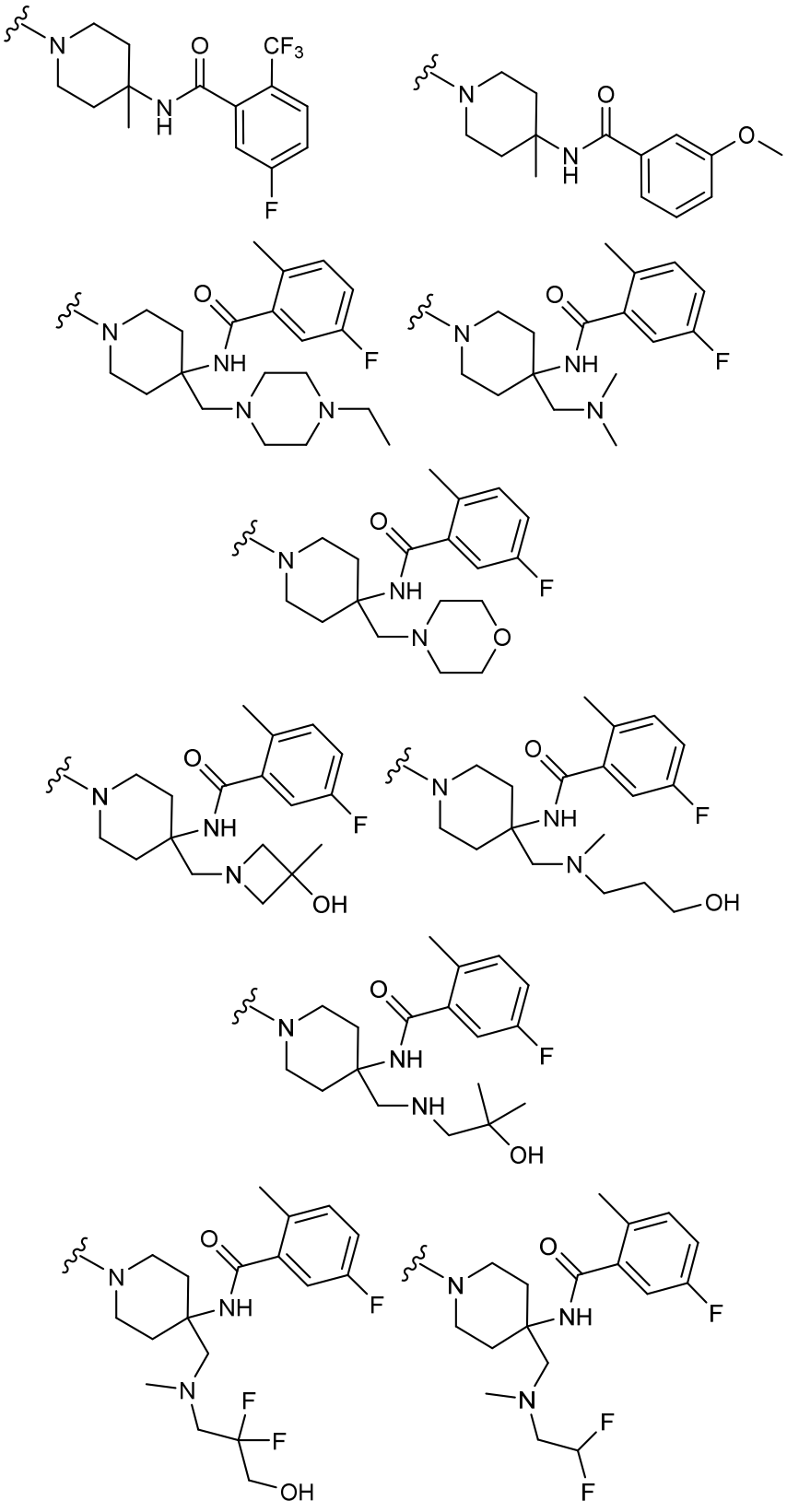


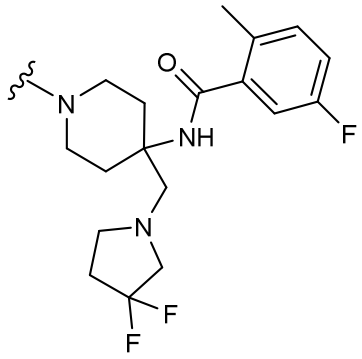


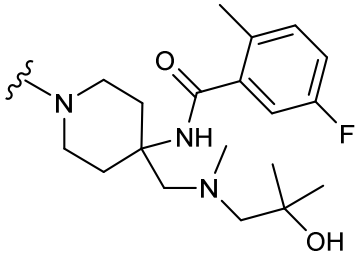


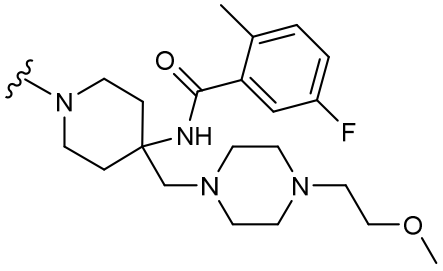


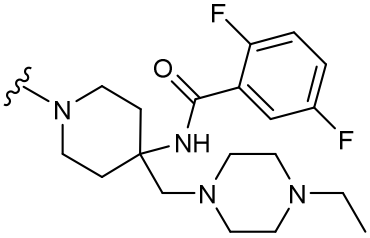


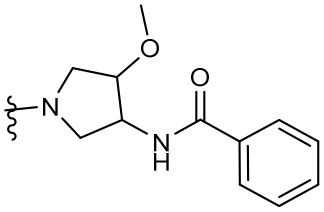


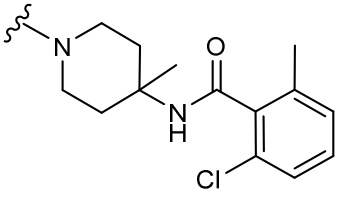


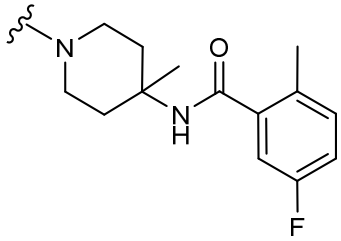


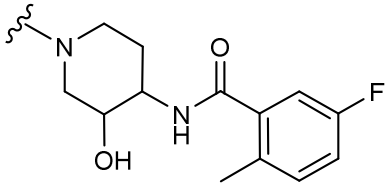


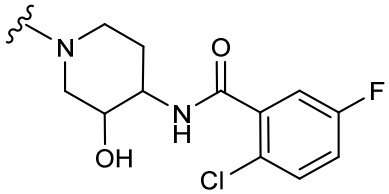


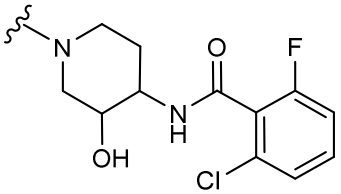


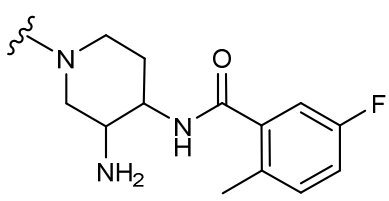


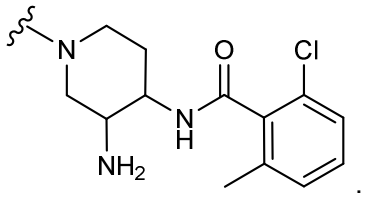






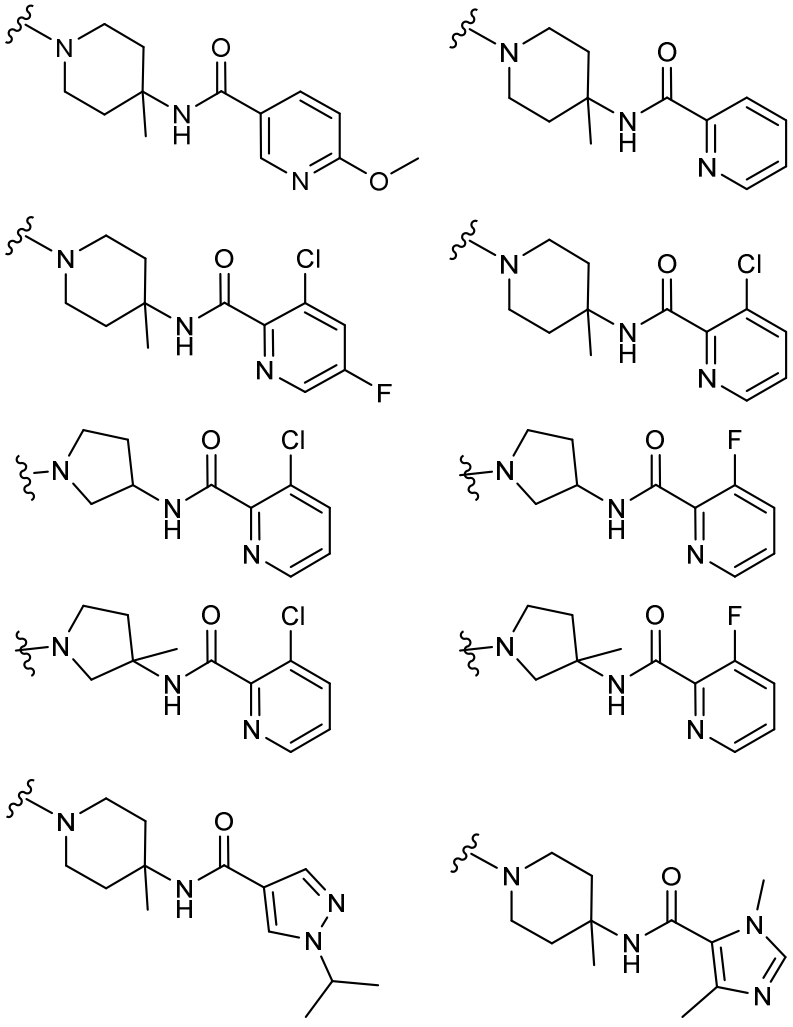


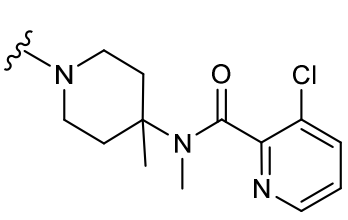
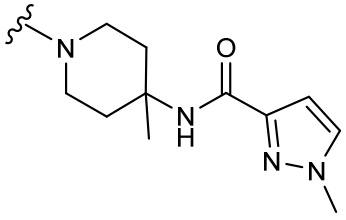
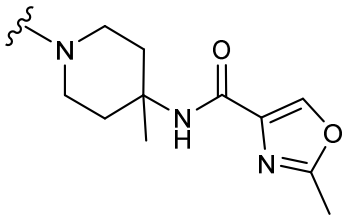
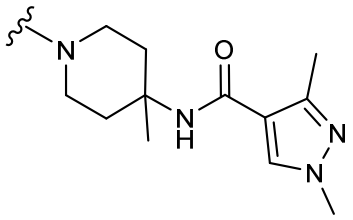
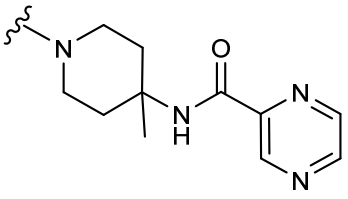
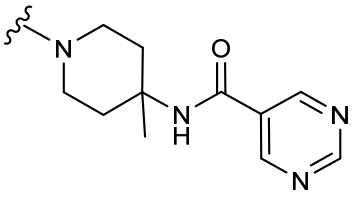
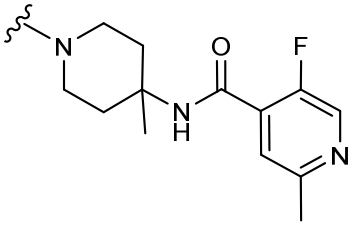
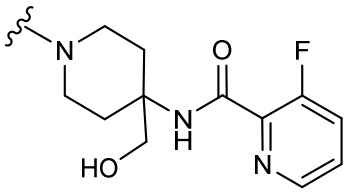
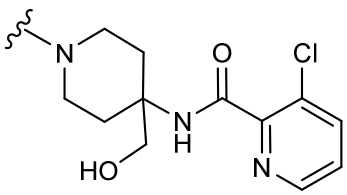
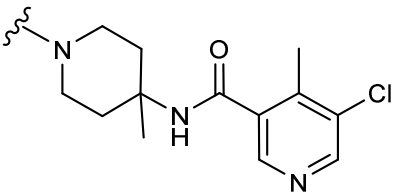
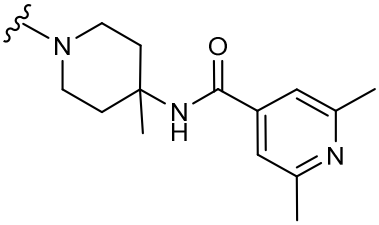
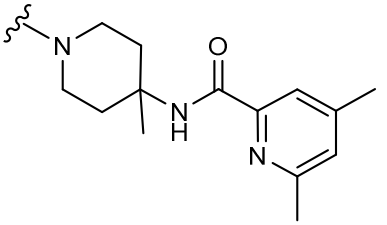
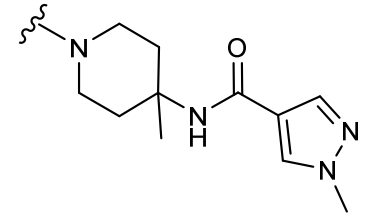
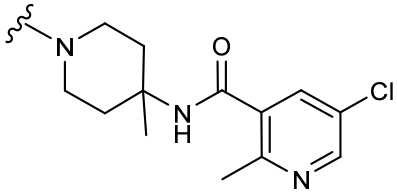




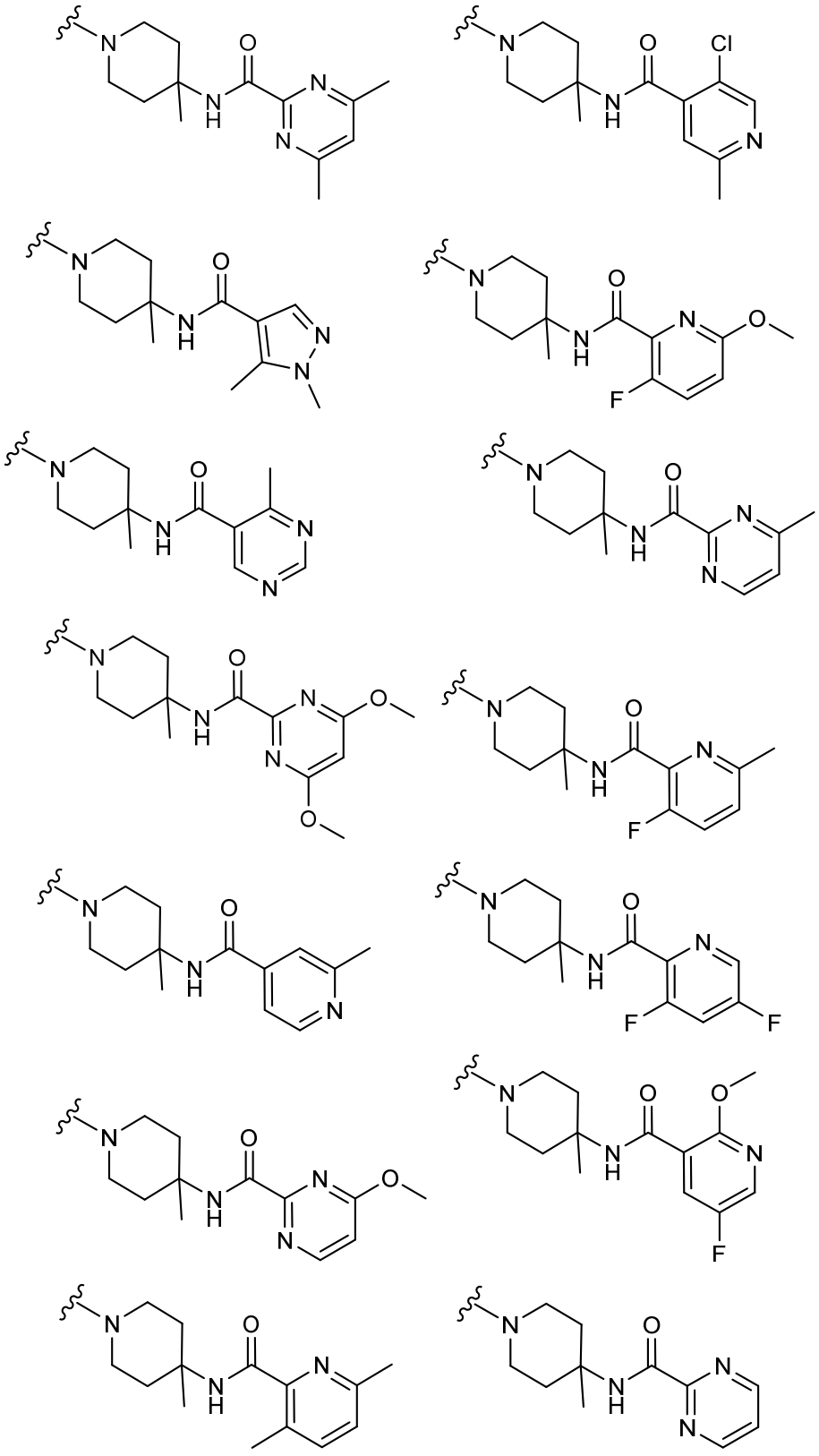
[00205] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$- donde p es 0 o 1, y hetAr^2 y R^g son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con

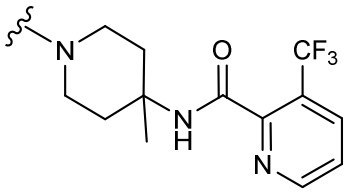
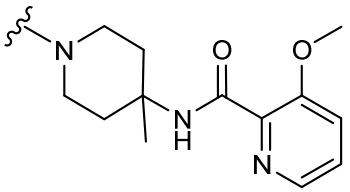
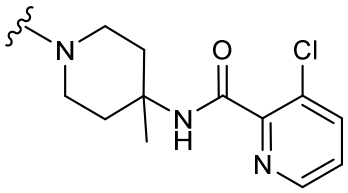
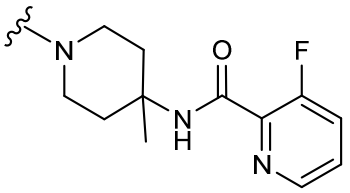
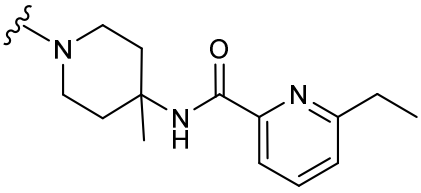
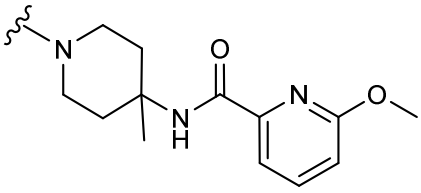
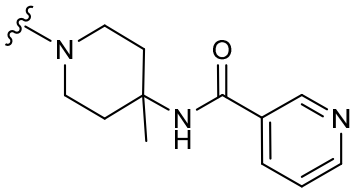
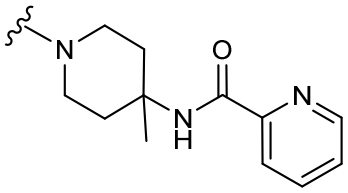
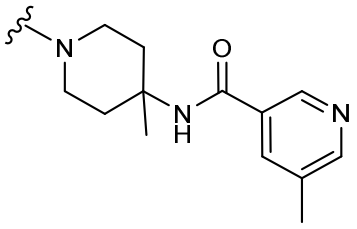
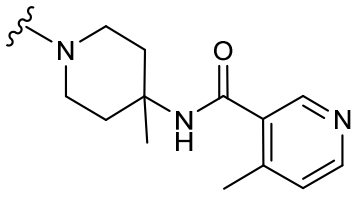
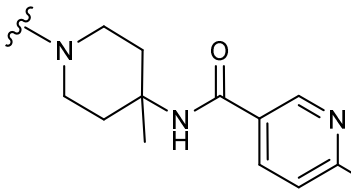
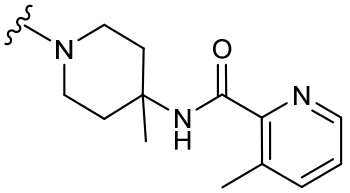
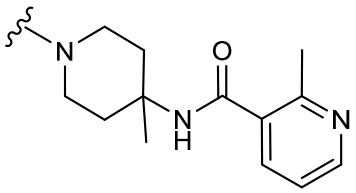
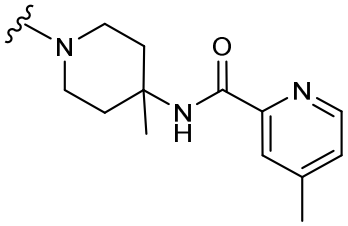
1-3 fluoros) o hidroxiC1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es hidroxi, $hetCic^bCH_2$-, $R^cR^dNCH_2$-, C1-C6 alcoxi, o $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-, donde $hetCic^b$, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, R^b es $hetCic^bCH_2$- donde $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, R^b es $R^cR^dNCH_2$- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

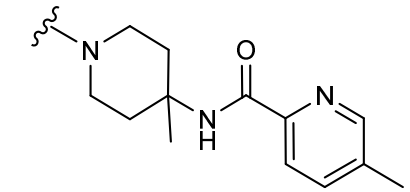


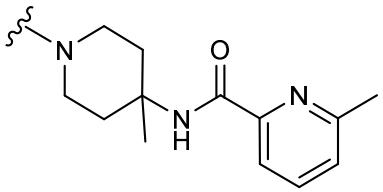















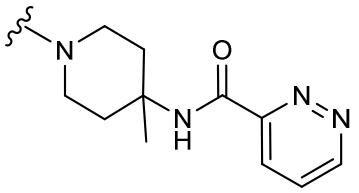


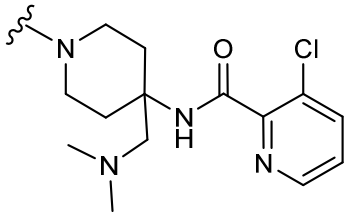


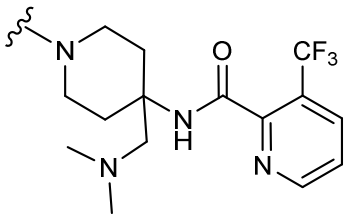















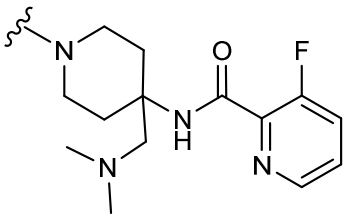


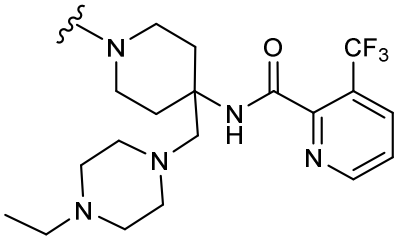


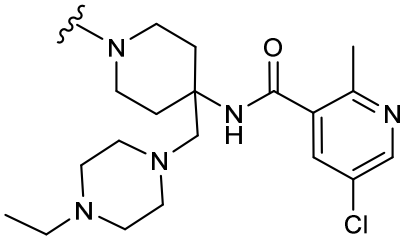


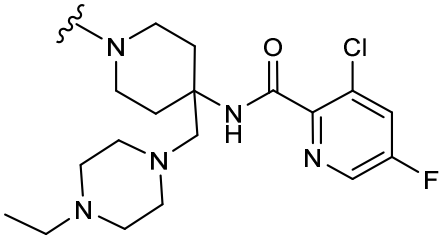


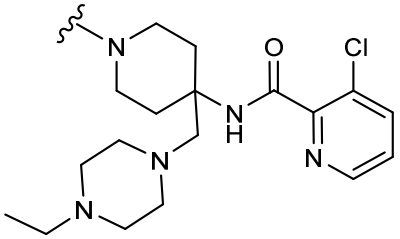


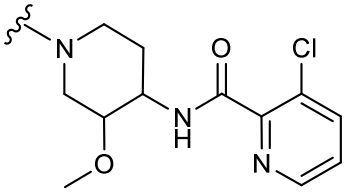


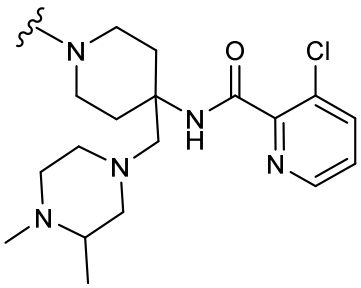


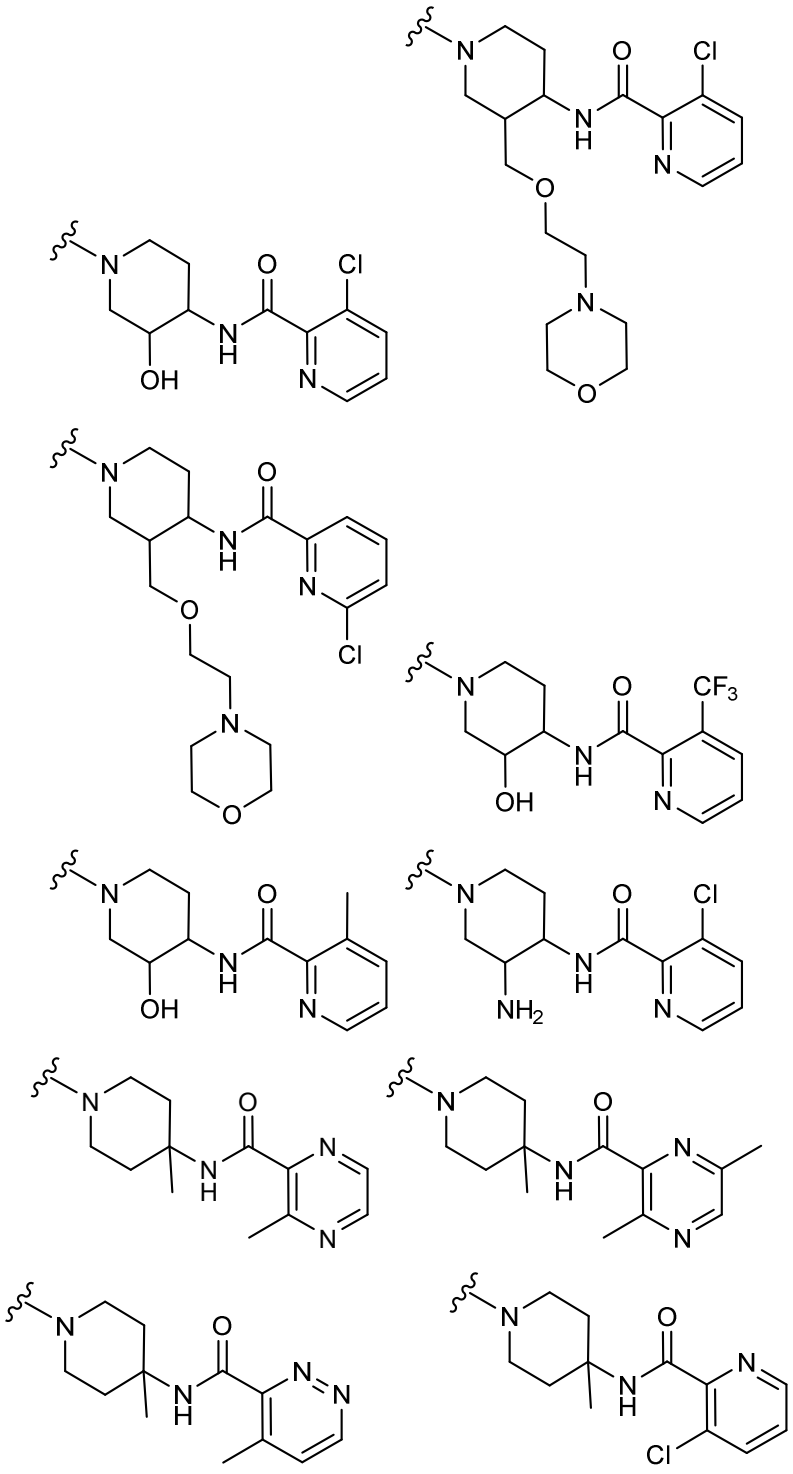


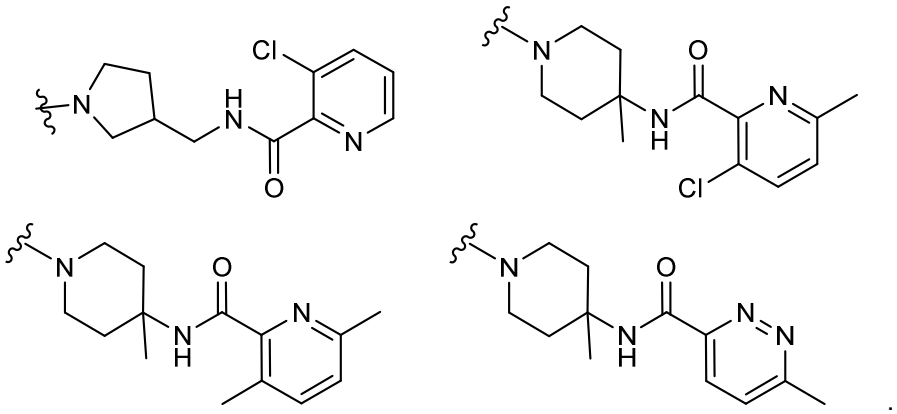






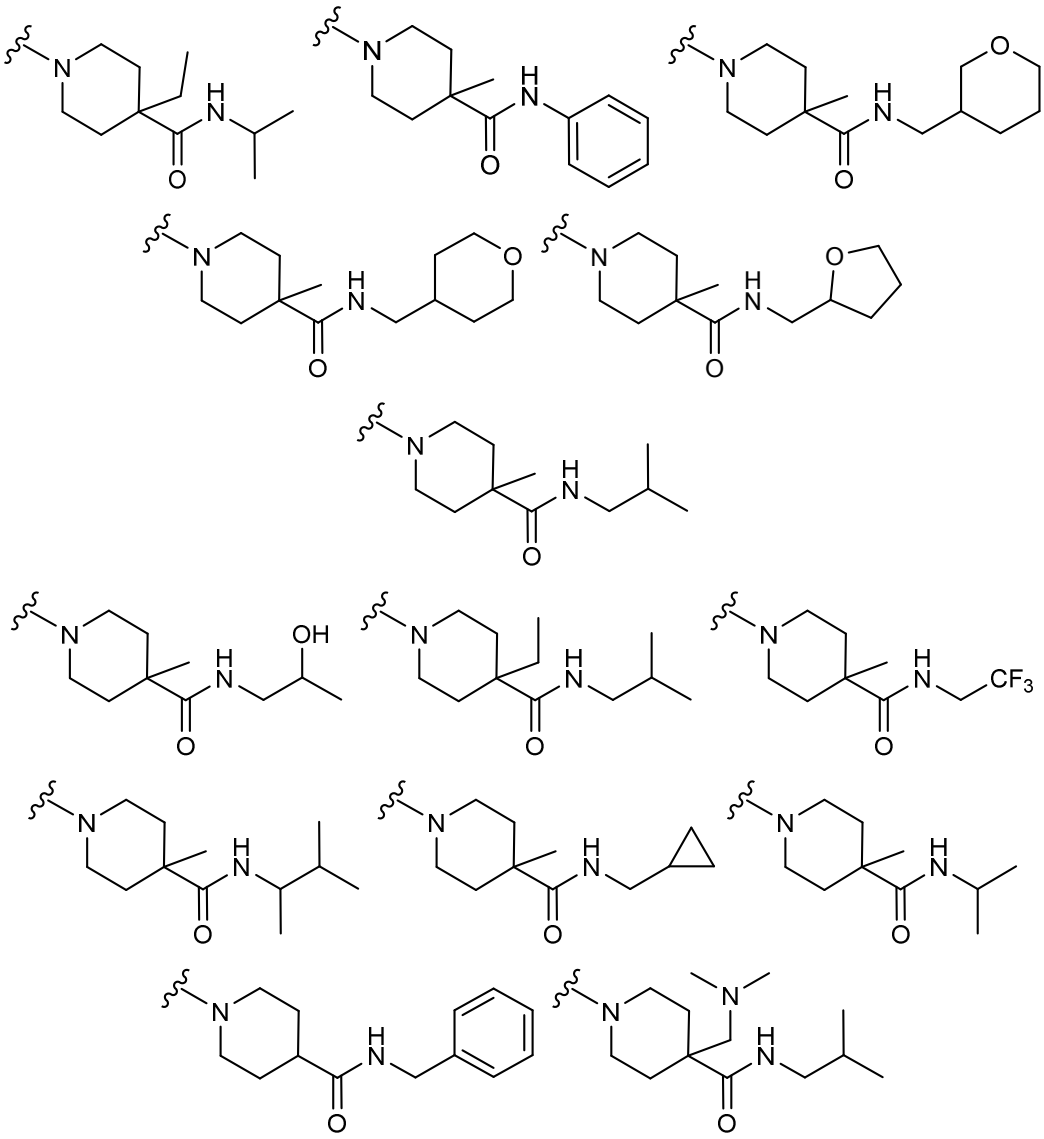


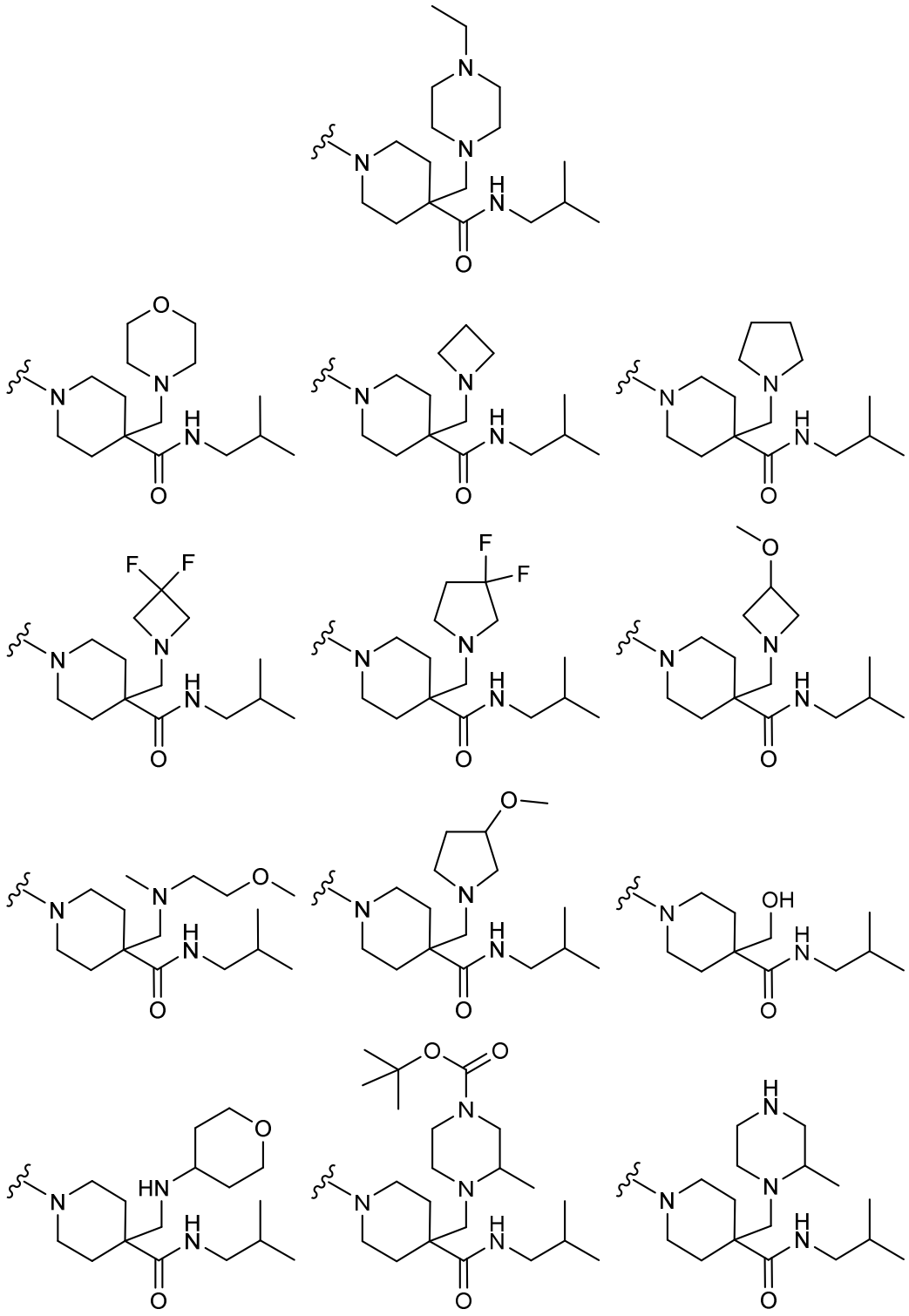


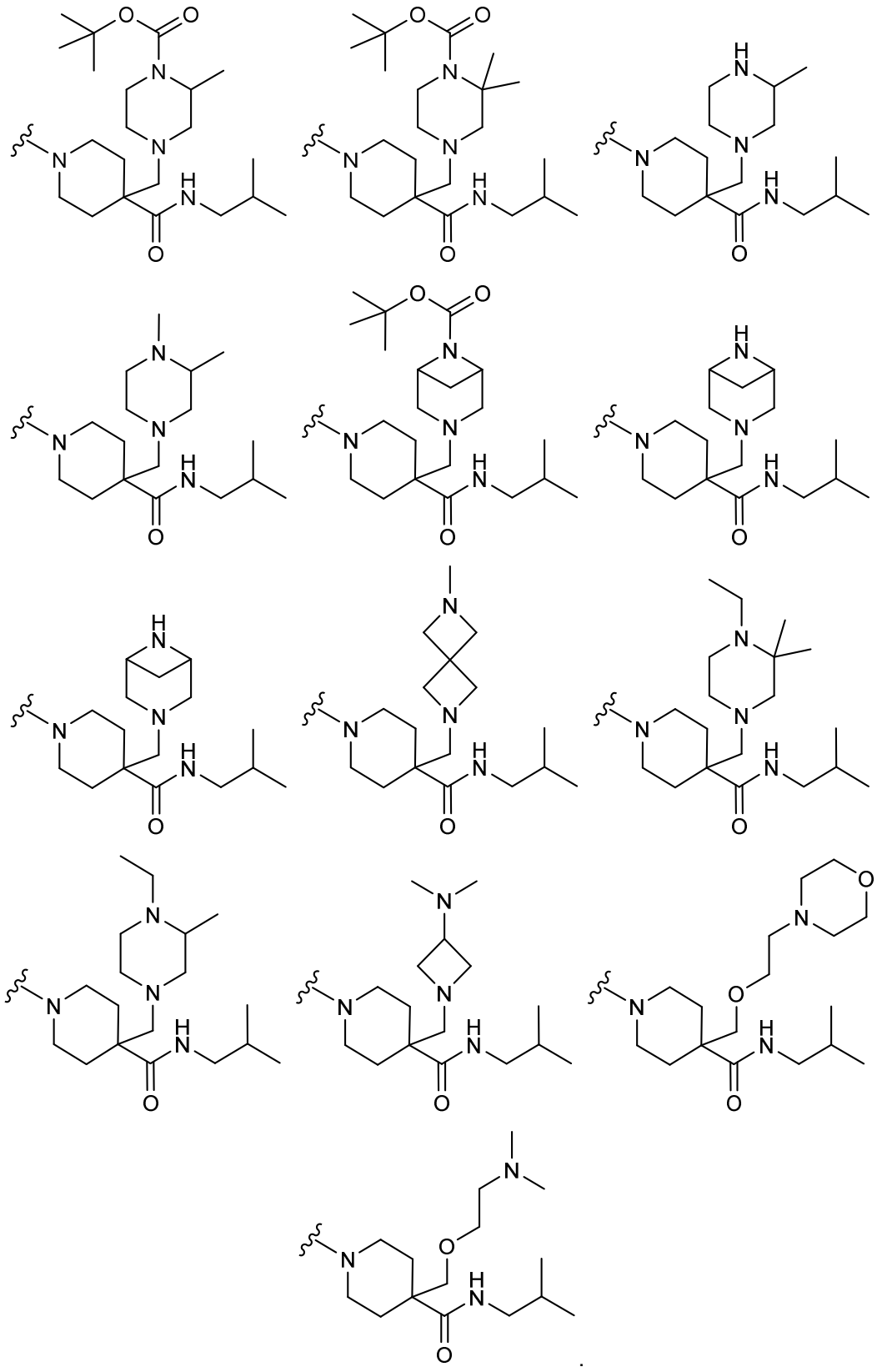


[00206] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $R^4R^5NC(=O)$- donde R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o hidroxiC1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es $hetCic^bCH_2$-, $R^cR^dNCH_2$-, o $hetCic^b$(C1-

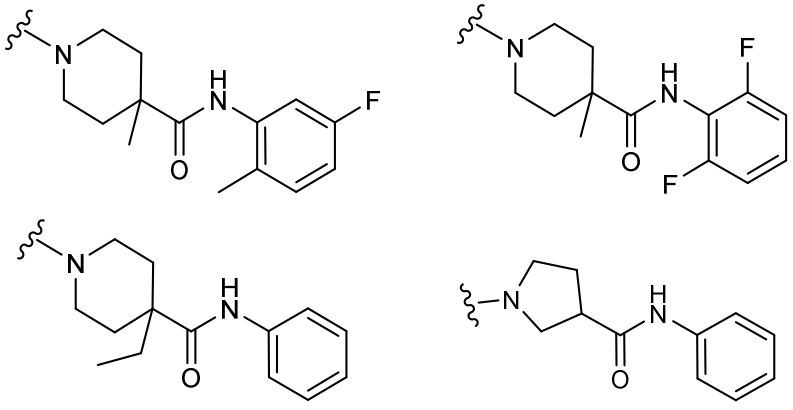
C3 alquil)OCH_2-, donde hetCic^b, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, R^b es hetCic$^b CH_2$- donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, un anillo heterocíclico de 7-8 miembros en puente, o un anillo heteroespirocíclico de 7-10 miembros, en donde cada anillo tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, y R'R"N- donde R' y R" son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es $R^c R^d NCH_2$- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

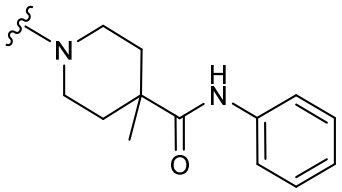
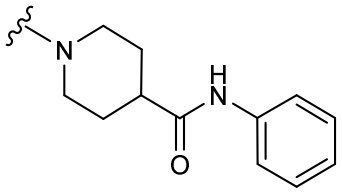




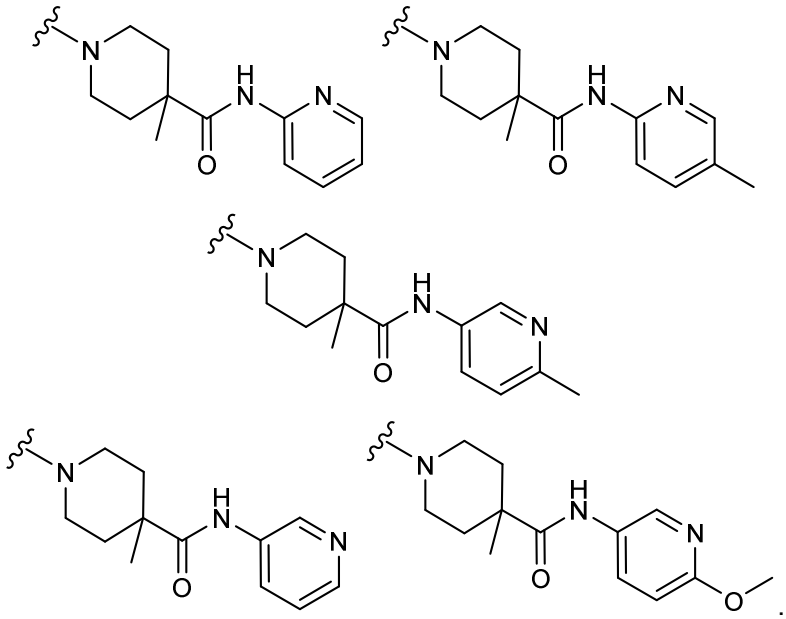


[00207] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^{1}NR^{g}C(=O)- donde Ar^1 y R^g son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



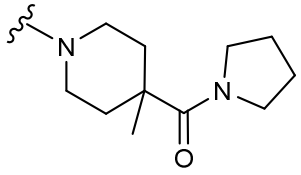



[00208] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr$^2NR^gC(=O)$- donde hetAr^2 y R^g son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



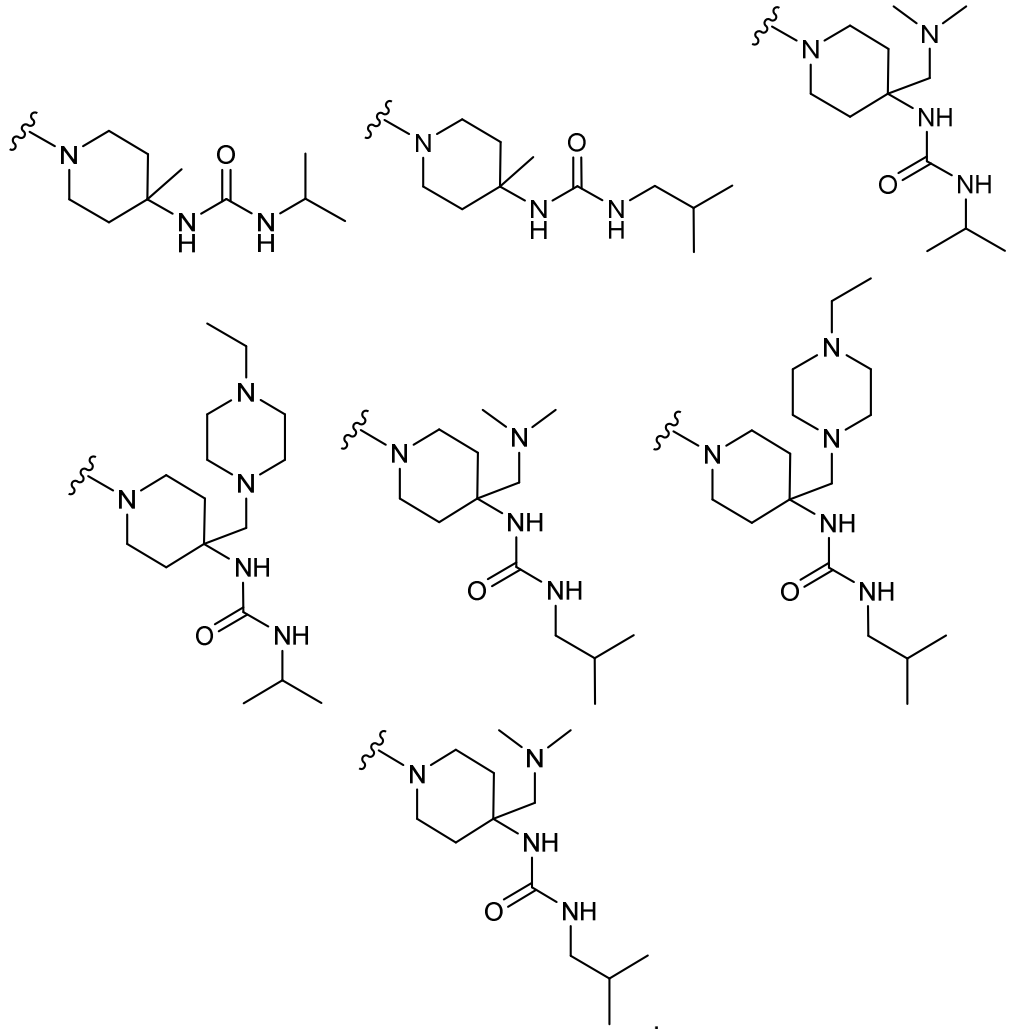
[00209] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetCic^{5}C(=O)- donde hetCic^5 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de

realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Un ejemplo no limitativo es la estructura:



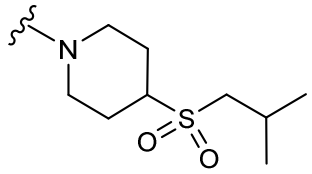
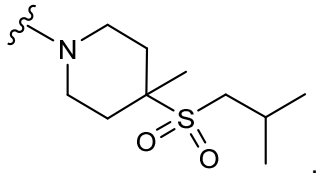
[00210] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es R^4R^5NC(=O)NR^g- donde R^4, R^5 y R^g son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es hetCic^{b}CH$_2$- donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está

opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, R^b es $R^cR^dNCH_2$- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



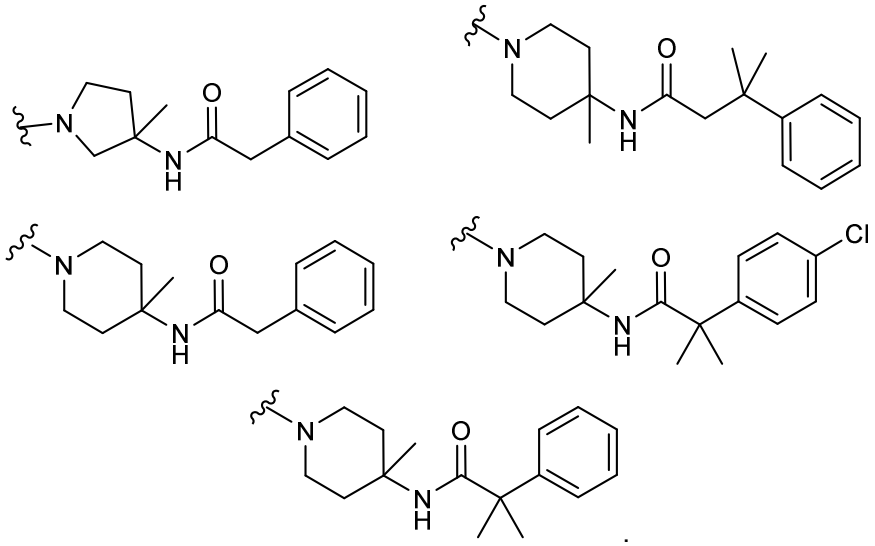
[00211] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada

R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alquil)SO_2-. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

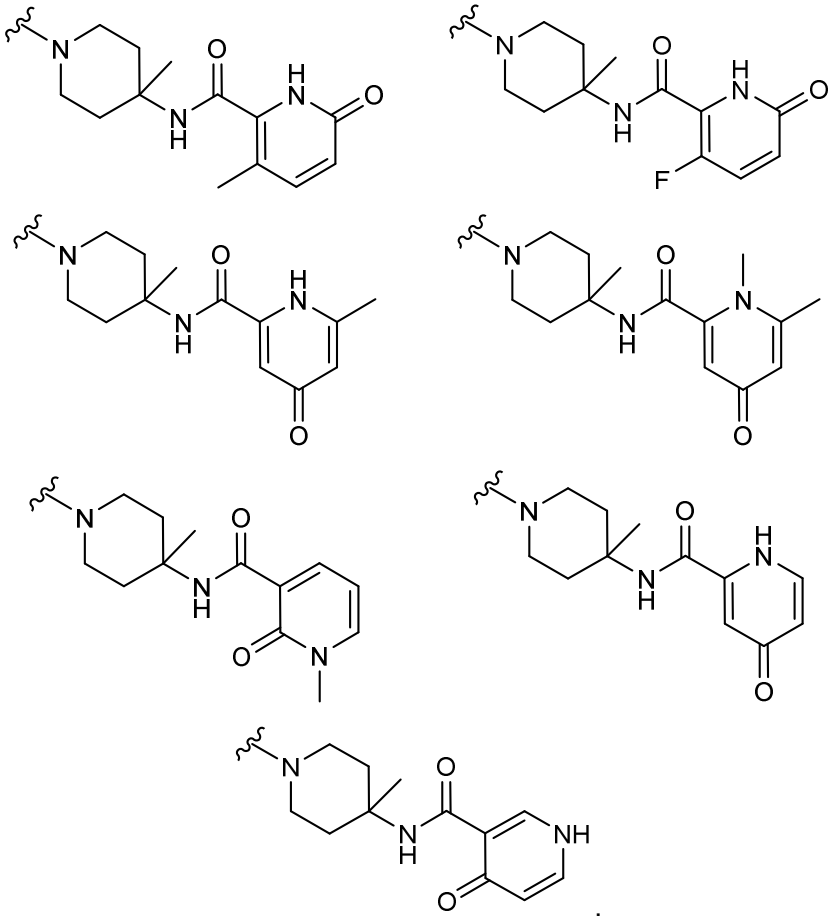
[00212] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-,

(R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^1(C1-C6 alquil)$C(=O)NR^g$- donde Ar^1 y R^g son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



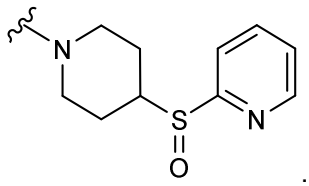
[00213] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente

sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $hetAr^4C(=O)NR^g$- donde $hetAr^4$ y R^g son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



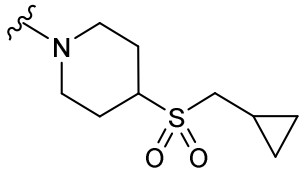
[00214] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o

C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $hetAr^2$-S(=O)- donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros. En una forma de realización, $hetAr^2$ no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



[00215] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I;

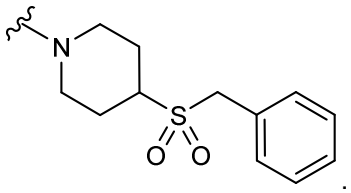
R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C3-C6 cicloalquil)CH_2SO_2-. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



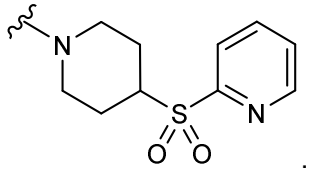
.

[00216] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2- donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de

realización, Ar^1 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

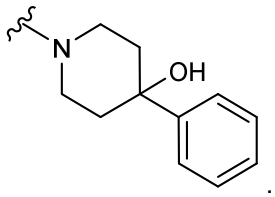


[00217] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $hetAr^2SO_2$- donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros. En una forma de realización, $hetAr^2$ no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



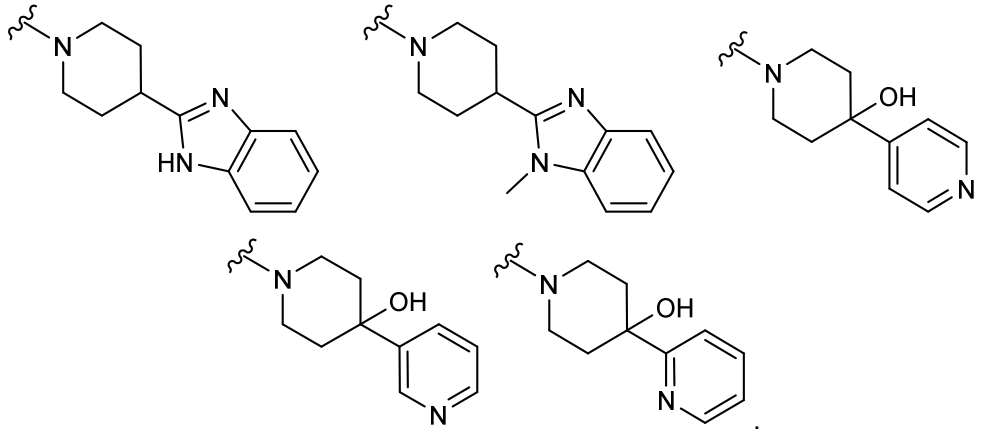
[00218] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7

miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^1 donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es OH. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



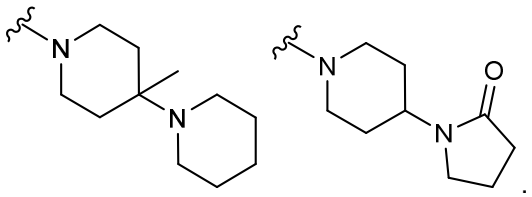
[00219] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida

con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^2 donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, hetAr^2 no está sustituido o está sustituido con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es OH. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



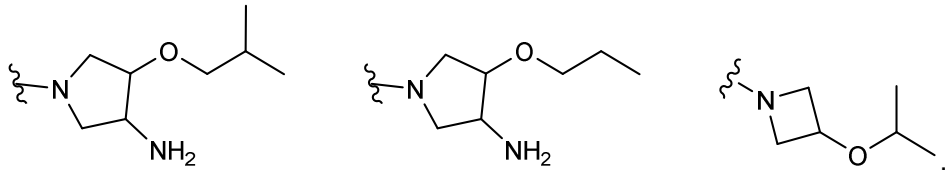
[00220] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic$^b CH_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^d NCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada

R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetCic^5 donde hetCic^5 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

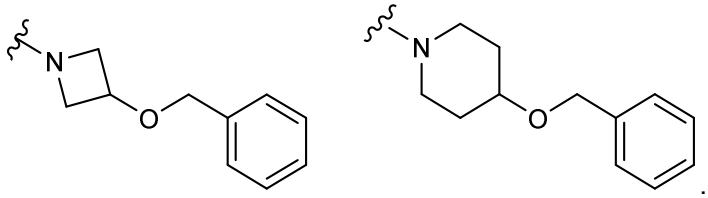


[00221] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)$CH_2O CH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo,

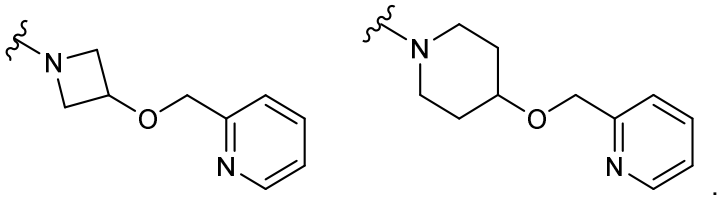
$R^mR^nNC(=O)C1$-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H y R^d es H. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00222] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)C1$-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^1(C1-C6 alquil)O- donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

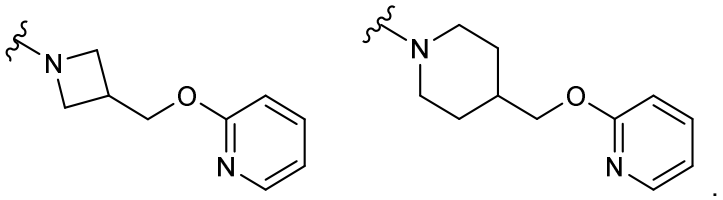


[00223] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, o (f) R^cR^dNCH$_2$-, R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1, y E es hetAr^2(C1-C6 alquil)-O- donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros. En una forma de realización, hetAr^2 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



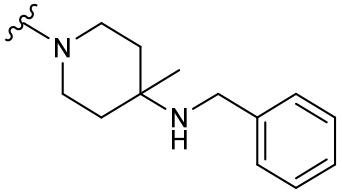
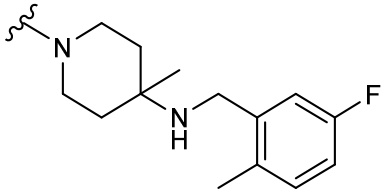
[00224] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es

independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^2-O-C1-C6 alquil- donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros. En una forma de realización, hetAr^2 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



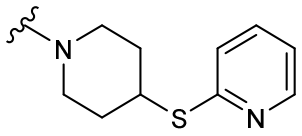
[00225] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida

con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Ar^1(C1-C6 alquil)NR^g- donde Ar^1 y R^g son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^1 es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

[00226] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic$^b CH_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH_2-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente

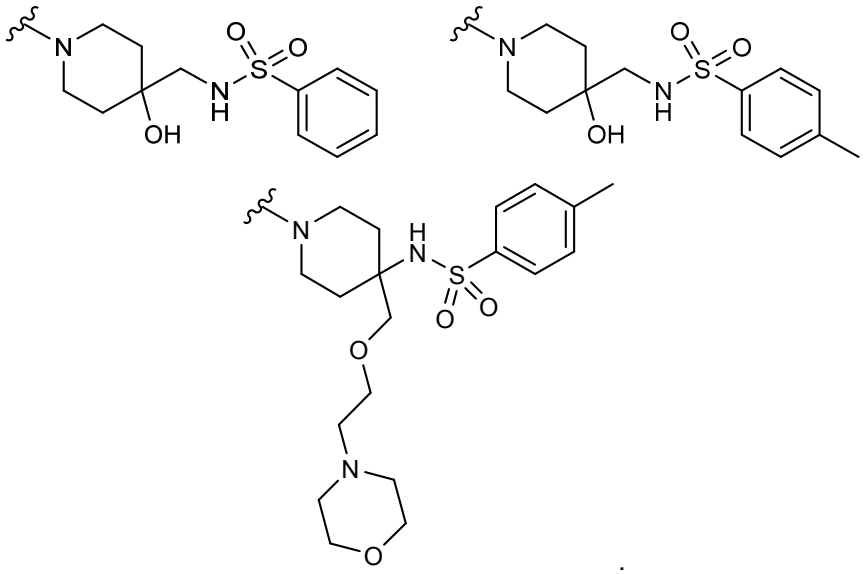
sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $hetAr^2$-S- donde $hetAr^2$ es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros. En una forma de realización, $hetAr^2$ no está sustituido. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, m es 0. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



.

[00227] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1, R^g es H o C1-C6 alquilo, y Ar^2 es como se define

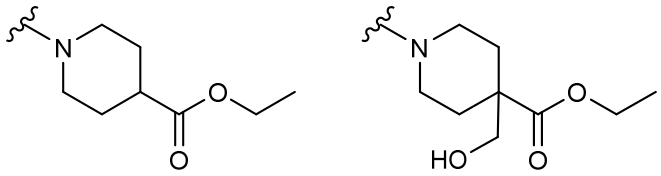
para la Fórmula **I**. En una forma de realización, p es 0. En una forma de realización, p es 1. En una forma de realización, Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo independientemente seleccionados (opcionalmente sustituidos con 1-3 fluoros). En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



.

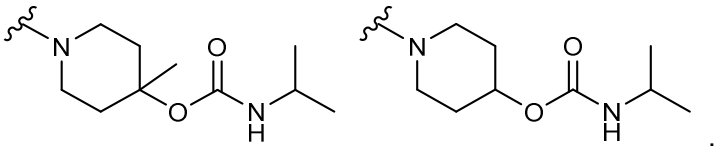
[00228] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I;

R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es hidroxiC1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

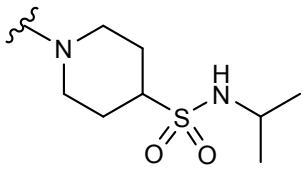


[00229] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es

(C1-C6 alquil)$NR^gC(=O)O$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

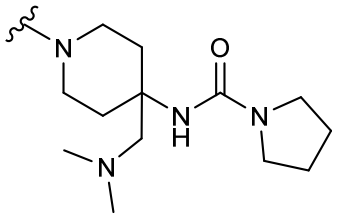


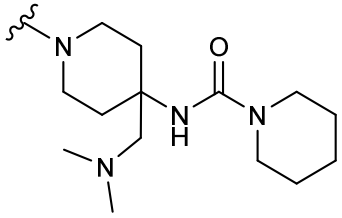
[00230] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alquil)NR^gSO_2- donde R^g es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0. Un ejemplo no limitativo es la estructura:



[00231] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es

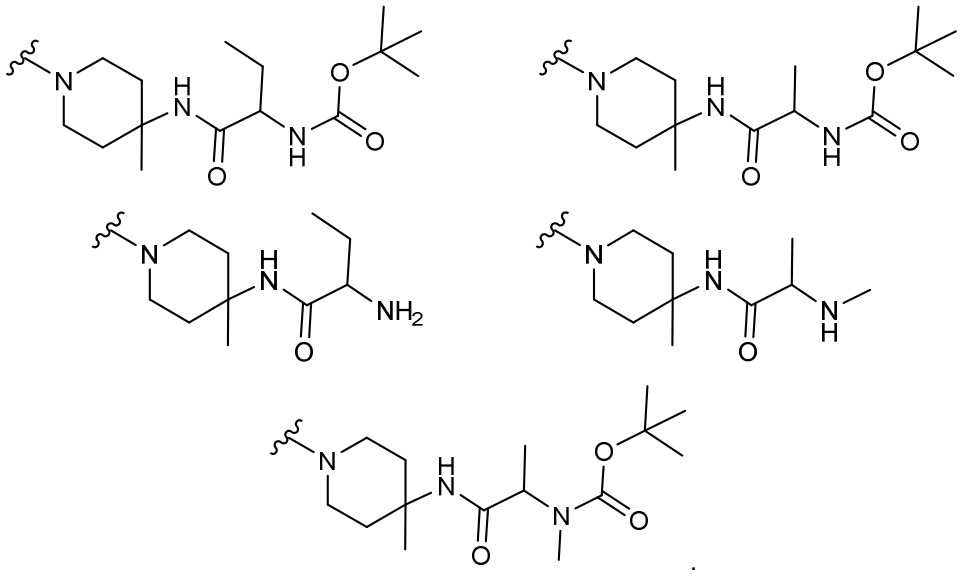
independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetCic^{5}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo y hetCic^5 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, hetCic^5 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, R^b es R^cR^dNCH$_2$- donde R^c y R^d son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, R^c y R^d son hidrógeno o C1-C6 alquilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:





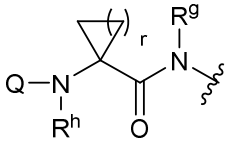
[00232] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o

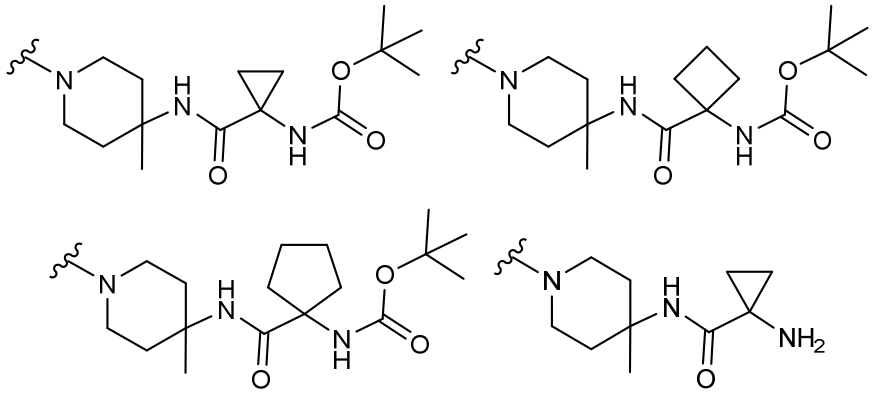
C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es Q-NR^h(C1-C3 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

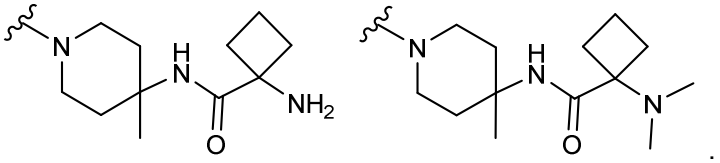


[00233] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros),

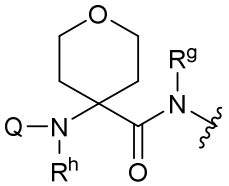
hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es

(pp)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)- y r es 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

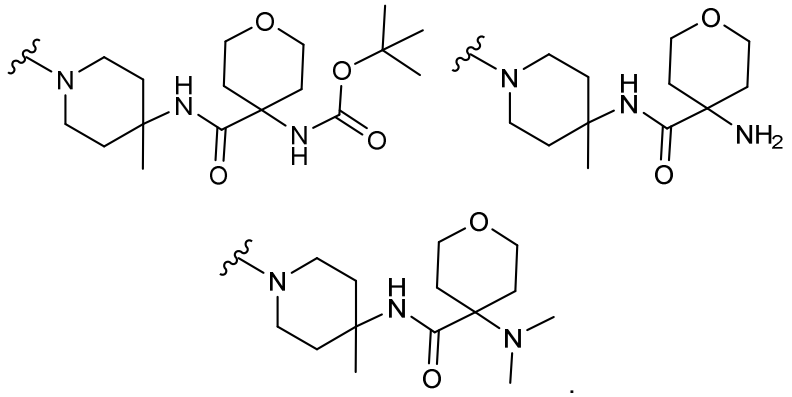




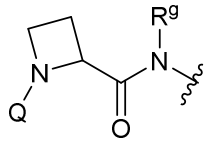
[00234] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es



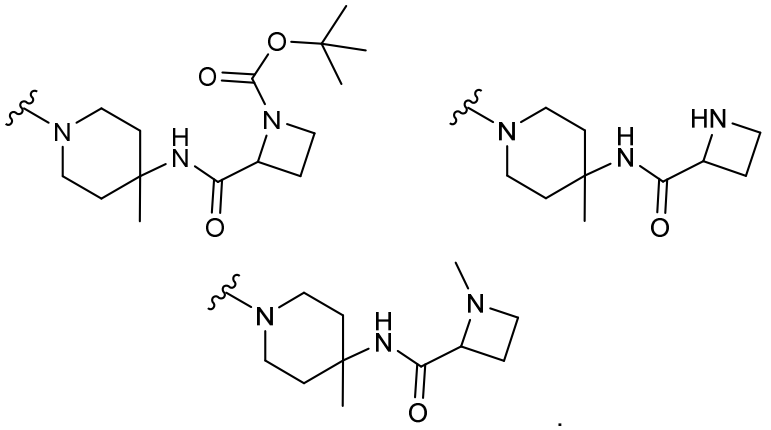
donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



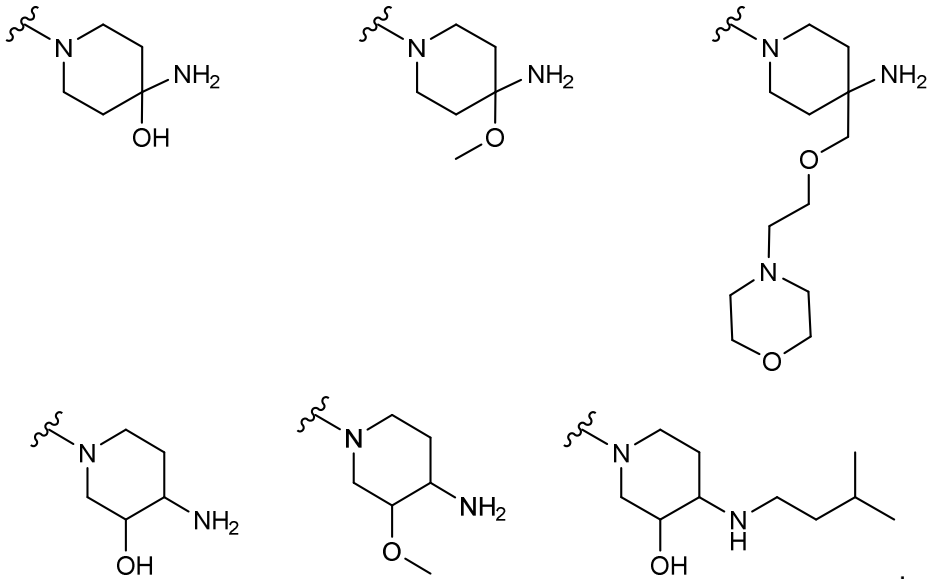
[00235] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es



donde R^g es H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, R^a es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

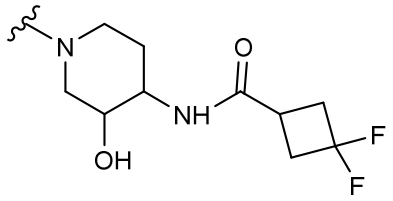


[00236] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es hidroxi, C1-C6 alcoxi- o hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-, donde hetCic^b es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, hetCic^b es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



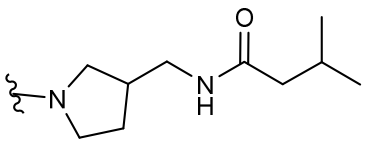
[00237] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C3-C6 cicloalquil)C(=O)NR^g- donde el cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halógenos. Un ejemplo no limitativo

incluye la estructura:



.

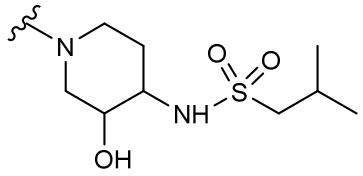
[00238] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alquil)C(=O)NR^gCH$_2$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



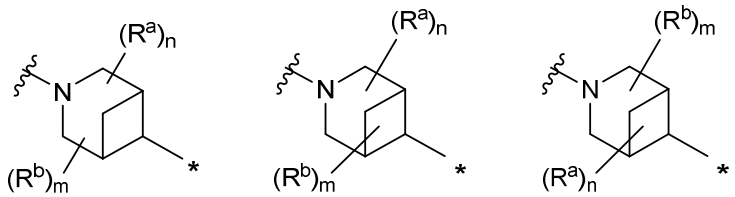
.

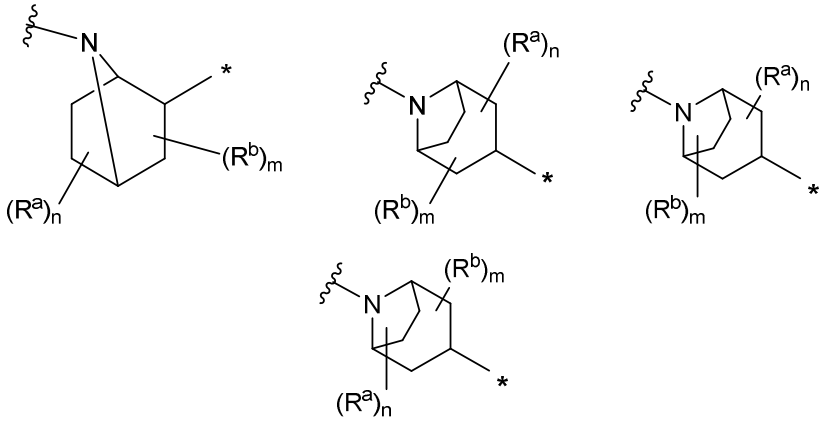
[00239] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo,

(c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alquil)SO$_2$NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



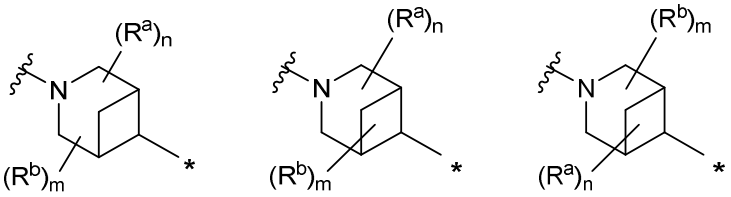
[00240] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. La frase "que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno" cuando el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado significa que el átomo de nitrógeno de anillo es el átomo de nitrógeno que se muestra en el Anillo D de la Fórmula **I**. Los ejemplos no limitativos incluyen anillos tales como





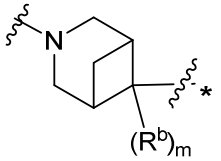
[00241] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, n es 0, 1. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 1. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1.

[00242] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. Los ejemplos no limitativos incluyen estructuras:

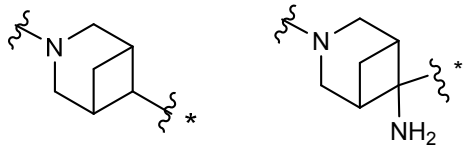


[00243] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, n es 0, o 1, y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H.

[00244] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno que tiene la estructura



[00245] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

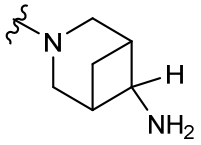


[00246] donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión al grupo E.

[00247] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, y E se selecciona de (a) hidrógeno, (b) hidroxi, (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi, (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, y (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, donde Ar^1, $hetAr^2$, R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I**.

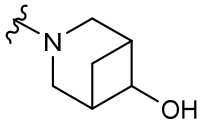
[00248] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R"N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R"N- y OH, donde cada R' y R" es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R"N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R" son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo

(opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hidrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



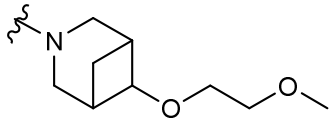
[00249] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo

heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hidroxi. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

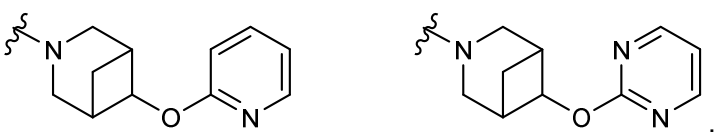


.

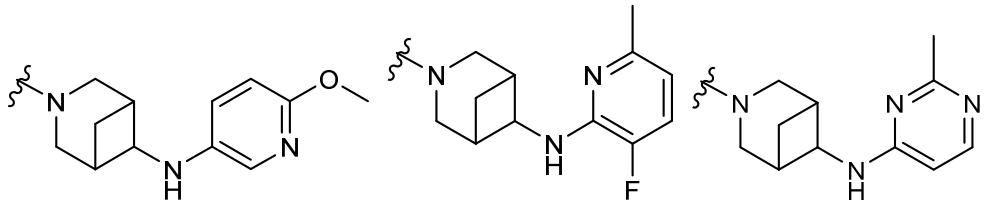
[00250] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:

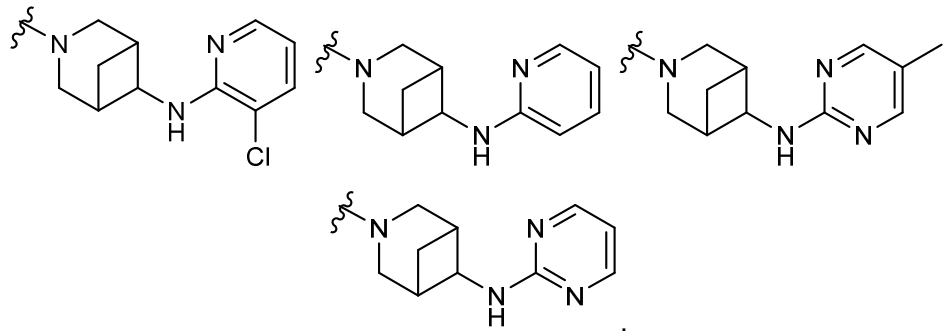


[00251] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^{2}O- donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alcoxi y halógeno. En una forma de realización, hetAr^2 no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:

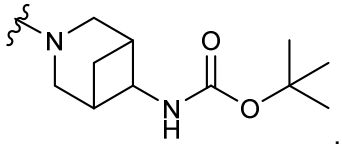


[00252] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^{2}NH- donde hetAr^2 es como se define para la Fórmula **I**. En una forma de realización, hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alcoxi, halógeno y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



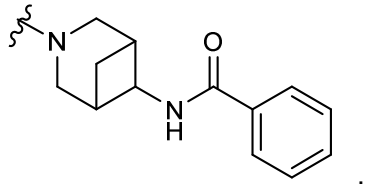


[00253] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $R^3C(=O)NR^g$- donde R^3 y R^g son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



[00254] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es

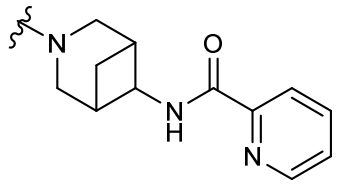
nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $Ar^1C(=O)NH$- donde Ar^1 es como se define para la Fórmula I. En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



.

[00255] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo,

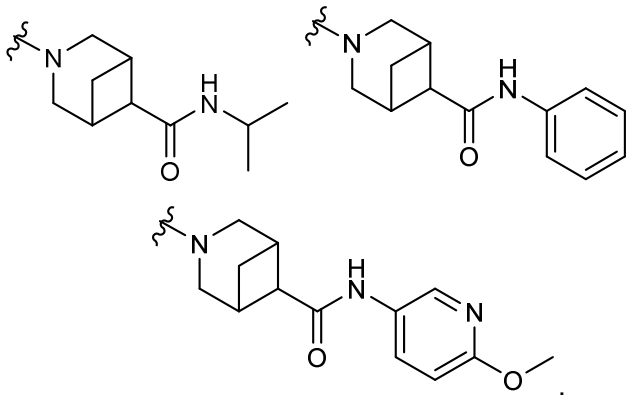
(i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH_2)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH_2-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hetAr^{2}C(=O)NR'- donde hetAr^2 y R' son como se definen para la Fórmula I. En una forma de realización, hetAr^2 no está sustituido. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



.

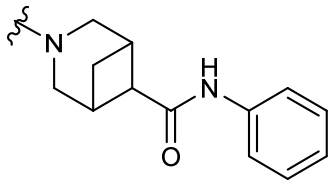
[00256] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^bCH_2-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH_2OCH_2- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH_2-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH_2)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH_2-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo

heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $R^4R^5NC(=O)$- donde R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



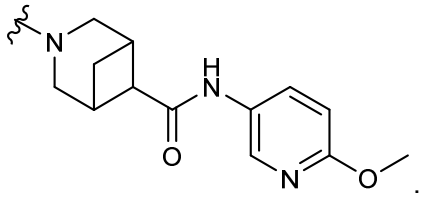
[00257] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y

opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde Ar^1 y R^g son como se definen para la Formula **I**. En una forma de realización, Ar^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN y C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros). En una forma de realización, Ar^1 no está sustituido. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



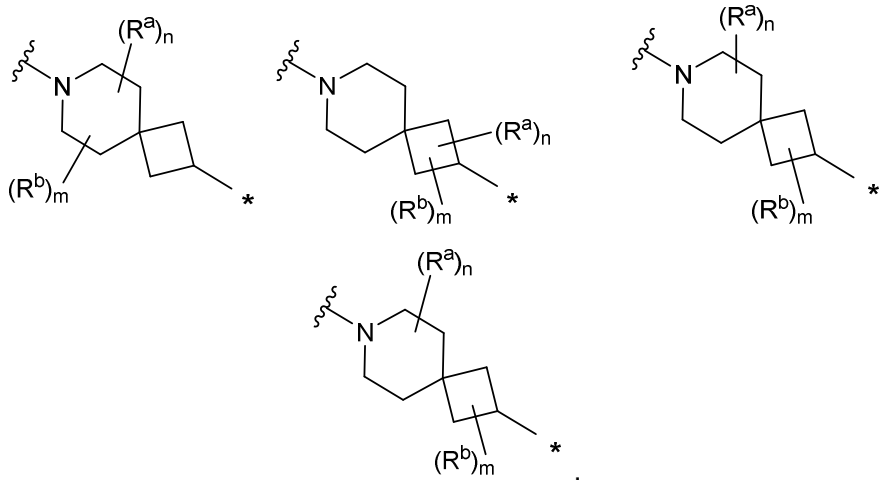
[00258] En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; $hetCic^b$ es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es $hetAr^2NR^gC(=O)$- donde $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene

1-2 átomos de nitrógeno de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C1-C6 alcoxi. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0. Un ejemplo no limitativo incluye la estructura:



[00259] En una forma de realización, el Anillo D es un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1. La frase "que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno" cuando el Anillo D es un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado significa que dicho nitrógeno de anillo es el átomo de nitrógeno de anillo que se muestra en el Anillo D de la Fórmula **I**. En una forma de realización, el Anillo D es un sistema de anillo

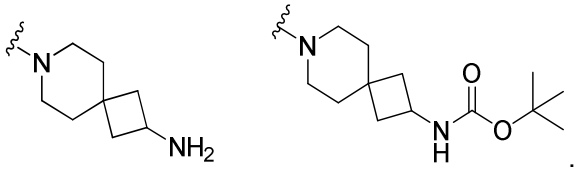
heteroespirocíclico de 9 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo de 7-azaspiro[3.5]nonanilo, por ejemplo, un anillo de 7-azaspiro[3.5]nonan-2-ilo. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00260] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, n es 0, 1, o 2, y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 1. En una forma de realización, m es 0 o 1. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 0.

[00261] En una forma de realización, el Anillo D es un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno; cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic^{b}CH$_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH$_2$OCH$_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH$_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi(CH$_2$)$_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, o (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH$_2$-; hetCic^b es como se define para la Fórmula I; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo

(opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; m es 0 o 1; y E es hidrógeno. En una forma de realización, el Anillo D es un anillo de 7-azaspiro[3.5]nonanilo, por ejemplo, un anillo de 7-azaspiro[3.5]nonan-2-ilo. En una forma de realización, n es 0 y m es 0 o 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-. Los ejemplos no limitativos incluyen las estructuras:



[00262] En una forma de realización, la Formula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-A**, en donde:

[00263] X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o N, en donde cero, uno o dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N;

[00264] A es H, CN, Cl, metilo, etilo o ciclopropilo;

[00265] B es

[00266] (a) hidrógeno,

[00267] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00268] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00269] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00270] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00271] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[00272] (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C1-C6 alquilo

seleccionados independientemente;

[00273] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-,

[00274] (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-,

[00275] (j) hetCic^a,

[00276] (k) (R^1R^2N)C(=O) C1-C6 alquil-, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo,

[00277] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo, o

[00278] (m) hetCic^{a}C(=O)C1-C6 alquil-;

[00279] hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[00280] el Anillo D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno;

[00281] cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-;

[00282] R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) hetCic$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b, hetAr^a, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) hetCic^b(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) hetCic^{b}C(=O)NH- o (l) hetAr^{a}C(=O)NH-;

[00283] hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros, o un anillo heteroespirocíclico de 7-10 miembros, donde cada anillo tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, C1-C6 alcoxi y R'R''N- donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00284] $hetAr^a$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el $hetAr^a$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00285] R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00286] R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00287] n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00288] m es 0 o 1;

[00289] E es

[00290] (a) hidrógeno,

[00291] (b) hidroxi,

[00292] (c) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00293] (d) Ar^1C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[00294] (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-,

[00295] (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-,

[00296] (g) Ar^1O-,

[00297] (h) $hetAr^2$-O-,

[00298] (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00299] (j) $hetAr^2NR^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00300] (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

[00301] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00302] (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00303] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[00304] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00305] (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00306] (r) hetCic^{5}C(=O)-,

[00307] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00308] (t) (C1-C6 alquil)SO_2-;

[00309] (u) Ar^1(C1-C6 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00310] (v) hetAr^{4}C(=O)NR^g-donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00311] (w) hetAr^2-S(=O)-,

[00312] (x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2SO_2-,

[00313] (y) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

[00314] (z) hetAr$^2SO_2$-,

[00315] (aa) Ar^1,

[00316] (bb) hetAr^2,

[00317] (cc) hetCic^5,

[00318] (dd) C1-C6 alcoxi,

[00319] (ee) Ar^1(C1-C6 alquil)-O-,

[00320] (ff) hetAr^2(C1-C6 alquil)-O-,

[00321] (gg) hetAr^2-O-C1-C6 alquil-,

[00322] (hh) Ar^1(C1-C6 alquil)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o

[00323] (ii) hetAr^2-S-,

[00324] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,

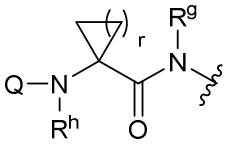
[00325] (kk) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

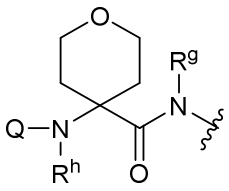
[00326] (ll) (C1-C6 alquil)$NR^gC(=O)O$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00327] (mm) (C1-C6 alquil)NR^gSO_2- en donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

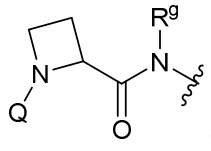
[00328] (nn) hetCic^{5}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00329] (oo) Q-NR^h(C1-C3 alquil)C(=O)NR^g- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-,

[00330] (pp)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)- y r es 1, 2, 3 o 4,

[00331] (qq)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-

C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-,

[00332] (rr)  donde R^g es H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-, o

[00333] (ss) R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo,

[00334] (tt) (C3-C6 cicloalquil)C(=O)NR^g- donde el cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halógenos,

[00335] (uu) (C1-C6 alquil)C(=O)NR^gCH_2- en donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o

[00336] (vv) (C1-C6 alquil)SO_2NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

[00337] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxiC1-C6 alquilo, (C1-C6 alquil)SO_2-, R^eR^fN- y (R^eR^fN)C1-C6 alquil-, donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo;

[00338] hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo, en donde hetAr^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxiC1-C6 alcoxi-;

[00339] hetCic^5 es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alcoxi y oxo;

[00340] R^3 es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, C3-C6 cicloalquilo, (C3-C6 cicloalquil)CH_2-, (C3-C6 cicloalquil)O-, (C3-C6 cicloalquil)CH_2O-, hetCic^7O-, Ph-O-, o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; en donde cada una de dichas porciones C3-C6 cicloalquilo está opcionalmente sustituida con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, OH o R'R"N- donde R' y R" son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00341] R^4 es H o C1-C6 alquilo;

[00342] R^5 es Ar^2, $hetAr^3$, Ar^2CH_2-, $hetCic^6$-CH_2-, hidroxiC1-C6 alquil-, (C3-C6 cicloalquil)CH_2-, o C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

[00343] Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, o Ar^2 es fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00344] $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00345] $hetAr^4$ es piridin-4(1H)-onilo o piridin-2(1H)-onilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo y halógeno;

[00346] $hetCic^6$ es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y

[00347] $hetCic^7$ es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S.

[00348] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00349] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, A es CN.

[00350] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

[00351] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-.

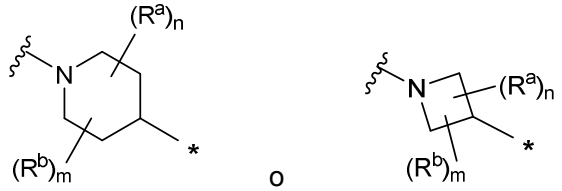
[00352] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo o

hidroxiC2-C6 alquil-.

[00353] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00354] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es hidroxiC2-C6 alquil-.

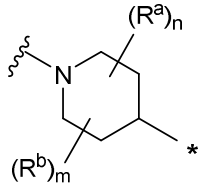
[00355] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D es:



o

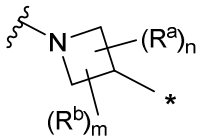
[00356] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es hidroxi, o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo.

[00357] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D es:



[00358] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es hidroxi, o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo.

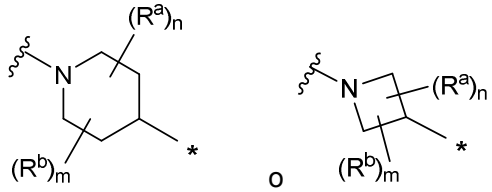
[00359] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, el Anillo D es:



[00360] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es hidroxi, o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo.

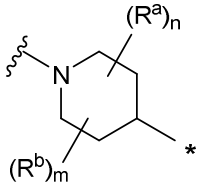
[00361] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula I-A.

[00362] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es:



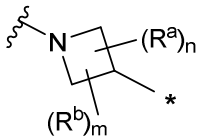
[00363] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00364] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es:



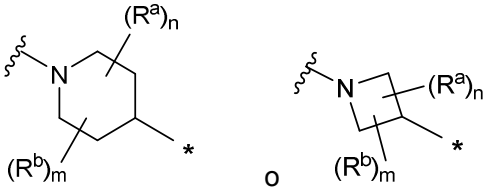
[00365] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00366] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es:



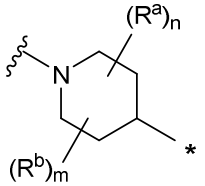
[00367] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00368] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y el Anillo D es



[00369] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

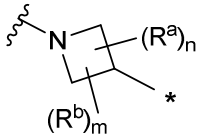
[00370] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y el Anillo D es



[00371] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

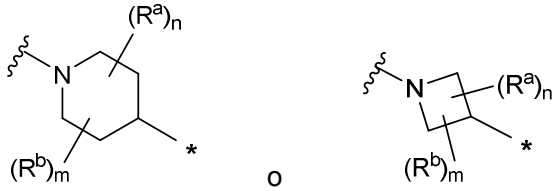
[00372] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son

CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y el Anillo D es



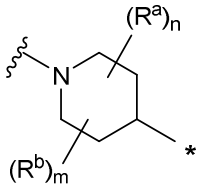
[00373] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00374] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es un anillo de piperidin-4-ilo que tiene la estructura:



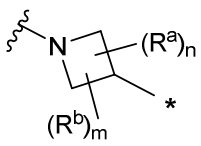
[00375] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00376] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es un anillo de piperidin-4-ilo que tiene la estructura:



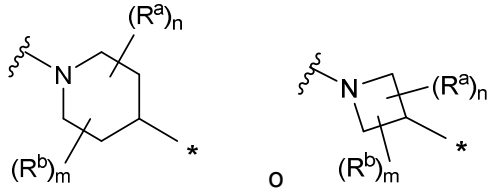
[00377] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00378] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es un anillo de piperidin-4-ilo que tiene la estructura:



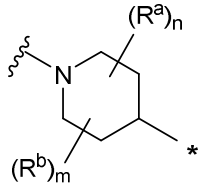
[00379] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00380] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es un anillo de piperidin-4-ilo que tiene la estructura:



[00381] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

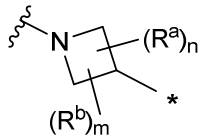
[00382] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es un anillo de piperidin-4-ilo que tiene la estructura:



[00383] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00384] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son

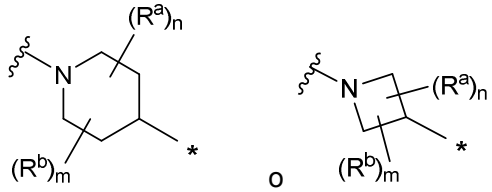
CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es un anillo de piperidin-4-ilo que tiene la estructura:



[00385] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00386] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

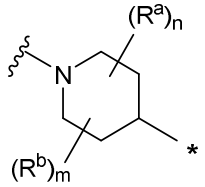
[00387] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00388] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula I-**A**.

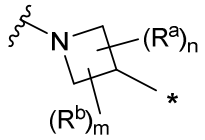
[00389] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D

es



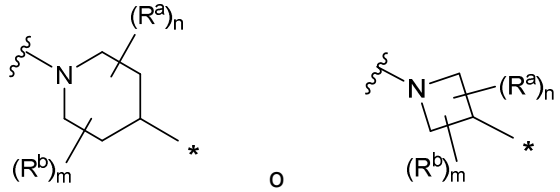
[00390] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2$O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00391] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00392] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2$O-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

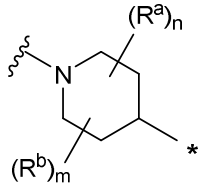
[00393] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00394] en donde 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 del Anillo D al

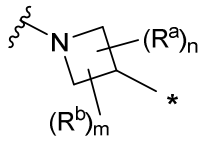
grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00395] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00396] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00397] En una forma de realización de la Fórmula **I-A**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00398] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A**; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula **I-A**.

[00399] En una forma de realización, la Formula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-B**, en donde:

[00400] X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o N, en donde cero, uno o dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N;

[00401] A es H, CN, Cl, metilo, etilo o ciclopropilo;

[00402] B es

[00403] (a) hidrógeno,

[00404] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00405] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00406] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00407] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00408] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[00409] (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C1-C6 alquilo seleccionados independientemente;

[00410] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-,

[00411] (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-, o

[00412] (j) $hetCic^a$,

[00413] $hetCic^a$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), e hidroxiC1-C6 alquilo;

[00414] el Anillo D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno;

[00415] cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o hidroxiC1-C6 alquilo;

[00416] R^b es hidroxi, ciclopropilo, o R^cR^dN- donde R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[00417] n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

[00418] m es 0 o 1;

[00419] E es

[00420] (a) hidrógeno,

[00421] (b) hidroxi,

[00422] (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi,

[00423] (h) $hetAr^2$-O-,

[00424] (j) $hetAr^2NR^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00425] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[00426] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o

[00427] (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

[00428] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, y R^eR^fN- donde R^e y R^f son independientemente H o C1-C6 alquilo;

[00429] $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo, en donde $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00430] R^4 es H o C1-C6 alquilo;

[00431] R^5 es Ar^2, $hetAr^3$ o C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

[00432] Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo; y

[00433] $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con

1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

[00434] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00435] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, A es CN.

[00436] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

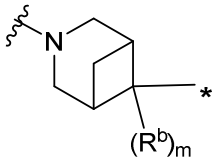
[00437] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-.

[00438] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-.

[00439] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00440] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; e hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es hidroxiC2-C6 alquil-.

[00441] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, el Anillo D es

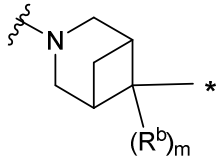


[00442] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0. En una forma de realización, n es 0 o 1 y m es 0 o 1. En una forma de realización, n es 0 y m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H.

[00443] En una forma de realización de la Fórmula I-B, E es $R^4R^5NC(=O)$-,

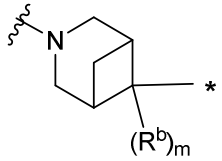
donde R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I-B**.

[00444] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es



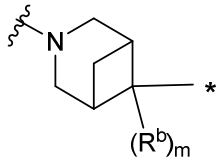
[00445] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E, y R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H.

[00446] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00447] en donde 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 del Anillo D al grupo E, y R^a, n, R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-A;** y E es (n) $R^4R^5NC(=O)$-, donde R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula I-B.

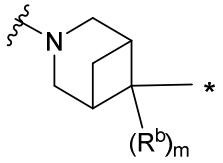
[00448] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; el Anillo D es



[00449] en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo

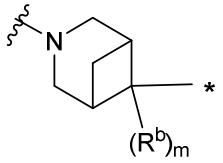
que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4, el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E; E es (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo; y R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H.

[00450] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; el Anillo D es



[00451] en donde 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 del Anillo D al grupo E; E es (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo; y R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H.

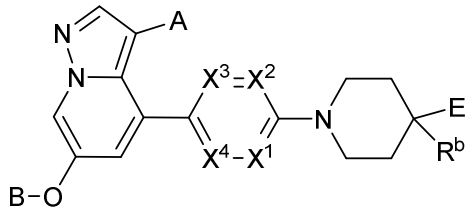
[00452] En una forma de realización de la Fórmula **I-B**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC1-C6 alquilo en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y el Anillo D es



[00453] en donde 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 del Anillo D al grupo E; E es (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo; y R^b y m son como se definen para la Fórmula **I-B**. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c es H o C1-C6 alquilo y R^d es H o C1-C6 alquilo. En una forma

de realización, R^b es R^cR^dN- donde R^c y R^d son H.

[00454] En una forma de realización, la Fórmula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-C**,



I-C

[00455] en donde:

[00456] X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente CH, CF o N, en donde cero, uno o dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N;

[00457] A es H, CN, Cl, metilo, etilo o ciclopropilo;

[00458] B es

[00459] (a) hidrógeno,

[00460] (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00461] (c) hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00462] (d) dihidroxiC3-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,

[00463] (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00464] (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[00465] (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, en donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C1-C6 alquilo seleccionados independientemente;

[00466] (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-,

[00467] (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-,

[00468] (j) $hetCic^a$,

[00469] (k) (R^1R^2N)C(=O) C1-C6 alquil-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo, o

[00470] (l) (R^1R^2N)C(=O)-, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo;

[00471] $hetCic^a$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

[00472] R^b es (a) hidroxi, (b) ciclopropilo, (c) $hetCic^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con $hetCic^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alcoxi- o R'R''N-, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de R'R''N- y OH, donde cada R' y R'' es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) (R'R''N)C1-C6 alcoxi$(CH_2)_n$- donde n es 0 o 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-, (k) $hetCic^bC(=O)NH$- o (l) $hetAr^aC(=O)NH$-;

[00473] $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros, o un anillo heteroespirocíclico de 7-10 miembros, donde cada anillo tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, C1-C6 alcoxi y R'R''N- donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00474] $hetAr^a$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el $hetAr^a$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00475] R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00476] R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un

heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00477] E es

[00478] (a) hidrógeno,

[00479] (b) hidroxi,

[00480] (c) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

[00481] (d) Ar^1C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

[00482] (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-,

[00483] (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-,

[00484] (g) Ar^1O-,

[00485] (h) $hetAr^2$-O-,

[00486] (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00487] (j) $hetAr^2NR^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00488] (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

[00489] (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00490] (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00491] (n) $R^4R^5NC(=O)$-,

[00492] (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00493] (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00494] (r) $hetCic^5C(=O)$-,

[00495] (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00496] (t) (C1-C6 alquil)SO_2-;

[00497] (u) Ar^1(C1-C6 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00498] (v) $hetAr^4C(=O)NR^g$-donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00499] (w) $hetAr^2$-S(=O)-,

[00500] (x) (C3-C6 cicloalquil)CH_2SO_2-,

[00501] (y) Ar^1(C1-C6 alquil)SO_2-,

[00502] (z) $hetAr^2SO_2$-,

[00503] (aa) Ar^1,

[00504] (bb) $hetAr^2$,

[00505] (cc) $hetCic^5$,

[00506] (dd) C1-C6 alcoxi,

[00507] (ee) Ar^1(C1-C6 alquil)-O-,

[00508] (ff) $hetAr^2$(C1-C6 alquil)-O-,

[00509] (gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 alquil-,

[00510] (hh) Ar^1(C1-C6 alquil)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquil-,

[00511] (ii) $hetAr^2$-S-,

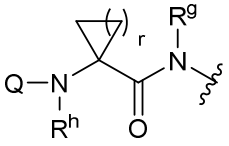
[00512] (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,

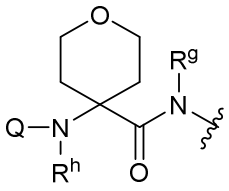
[00513] (kk) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

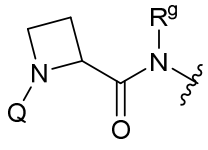
[00514] (ll) (C1-C6 alquil)$NR^gC(=O)O$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00515] (mm) (C1-C6 alquil)NR^gSO_2- en donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

[00516] (oo) Q-NR^h(C1-C3 alquil)$C(=O)NR^g$- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-,

[00517] (pp)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)- y r es 1, 2, 3 o 4,

[00518] (qq)  donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-,

[00519] (rr)  donde R^g es H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o (C1-C6 alquil)OC(=O)-, o

[00520] (ss) R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo;

[00521] Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxiC1-C6 alquilo, (C1-C6 alquil)SO_2-, R^eR^fN- y (R^eR^fN)C1-C6 alquil-, donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo;

[00522] $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo, en donde $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxiC1-C6 alcoxi-;

[00523] hetCic^5 es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alcoxi y oxo;

[00524] R^3 es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, C3-C6 cicloalquilo, (C3-C6 cicloalquil)CH_2-, (C3-C6 cicloalquil)O-, (C3-C6 cicloalquil)CH_2O-, hetCic^{7}O-, Ph-O-, o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; en donde cada una de dichas porciones C3-C6 cicloalquilo está opcionalmente sustituida con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, OH o R'R''N- donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

[00525] R^4 es H o C1-C6 alquilo;

[00526] R^5 es Ar^2, hetAr^3, Ar^2CH_2-, hetCic^6-CH_2-, hidroxiC1-C6 alquil-, (C3-C6 cicloalquil)CH_2-, o C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

[00527] Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, o Ar^2 es fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00528] hetAr^3 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

[00529] hetAr^4 es piridin-4(1H)-onilo o piridin-2(1H)-onilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo y halógeno;

[00530] hetCic^6 es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y

[00531] hetCic^7 es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S.

[00532] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00533] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN.

[00534] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

[00535] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-.

[00536] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-.

[00537] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00538] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es hidroxiC2-C6 alquil-.

[00539] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C.

[00540] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C.

[00541] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y Ar^1, $hetAr^2$ y R^g son como se definen para la Fórmula I-C.

[00542] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, R^b es (c) $hetCic^bCH_2$- donde $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (e) R^cR^dN-, o (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00543] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, R^b es $hetCic^bCH_2$- donde $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-.

[00544] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, R^b es R^cR^dN-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6

alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00545] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, R^b es R^{c}R^{d}NCH$_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, PhCH$_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

[00546] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN, B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; E es (d) Ar^{1}C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) hetAr^{2}C1-C6 alquil-, (g) Ar^{1}O-, (h) hetAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) R^{3}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) hetAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y hetAr^2 son como se definen para la Fórmula I-C; y R^b es (c) hetCic^{b}CH$_2$- donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-.

[00547] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN, B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; E es (d) Ar^{1}C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) hetAr^{2}C1-C6 alquil-, (g) Ar^{1}O-, (h) hetAr^{2}O-, (i) Ar^{1}NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) R^{3}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) Ar^{1}C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) hetAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y hetAr^2 son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (e) R^{c}R^{d}N-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6

alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00548] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN, B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00549] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; y R^b es (c) $hetCic^bCH_2$- donde $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-.

[00550] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6

alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (e) R^cR^dN-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00551] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00552] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; y R^b es (c) $hetCic^bCH_2$- donde $hetCic^b$ es un anillo heterocíclico de

4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde $hetCic^b$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-.

[00553] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (e) R^cR^dN-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00554] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $hetAr^2$C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un

heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00555] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) hetAr^2C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) hetAr^2O-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) het$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y hetAr^2 son como se definen para la Fórmula I-C; y R^b es (c) hetCic$^bCH_2$- donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-.

[00556] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) hetAr^2C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) hetAr^2O-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) het$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y hetAr^2 son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (e) R^cR^dN-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00557] En una forma de realización de la Fórmula **I-C**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) hetAr^2C1-C6 alquil-, (g) Ar^1O-, (h) hetAr^2O-, (i) Ar^1NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$-

donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, donde p es 0 o 1 y R^3, R^g, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula I-C; R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (hidroxiC1-C6 alquil)C(=O)-, (C1-C6 alquil)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alquil- donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alquil- donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2$-, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, o $hetCic^c$ donde $hetCic^c$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo.

[00558] En una forma de realización, la Fórmula **I** incluye compuestos de la Fórmula **I-D**, en donde:

[00559] X^1 y X^3 son N, y X^2 y X^4 son CH o CF; y A, B, E, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula I.

[00560] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, A es CN.

[00561] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-; y $hetCic^a$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-.

[00562] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, A es CN; B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que

tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-; y hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-.

[00563] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo.

[00564] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, A es CN; B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-; hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; y E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo.

[00565] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, m es 1; y n es 0 o 1.

[00566] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, m es 1; y n es 0.

[00567] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, m es 1; n es 0; y R^b es hidroxi.

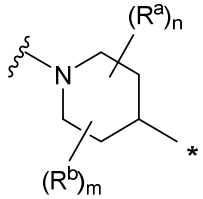
[00568] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, m es 0; y n es 0 o 1.

[00569] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, m es 0; n es 0 o 1; y R^a es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00570] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, A es CN; B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un

anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) hetAr^1C1-C3 alquil-, donde hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-; hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) het$Ar^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo; m es 0 o 1; n es 0 o 1; R^a es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es hidroxi. En una forma de realización, m es 1, n es 0, y R^b es hidroxi. En una forma de realización, m es 0, n es 1, y R^b es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

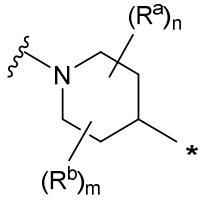
[00571] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, el Anillo D es



[00572] en donde 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 del Anillo D al grupo E.

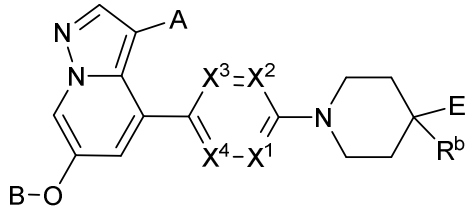
[00573] En una forma de realización de la Fórmula **I-D**, A es CN; B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) hetAr^1C1-C3 alquil-, donde hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-; hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente

de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-; E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo; m es 0 o 1; n es 0 o 1; R^a es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y el Anillo D es

[00574] 

[00575] en donde 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 del Anillo D al grupo E. En una forma de realización, m es 1, n es 0, y R^b es hidroxi. En una forma de realización, m es 0, n es 1, y R^b es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00576] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-E**:



I-E

[00577] donde E es (k) $R^3C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo; R^b es (c) $hetCic^bCH_2$-; y R^3, A, B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**.

[00578] En una forma de realización de la Fórmula **I-E**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00579] En una forma de realización de la Fórmula **I-E**, A es CN.

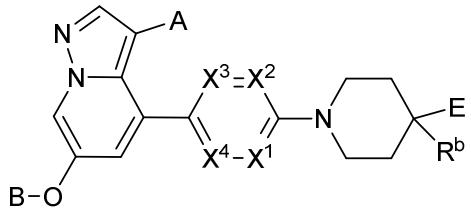
[00580] En una forma de realización de la Fórmula **I-E**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

[00581] En una forma de realización de la Fórmula **I-E**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00582] En una forma de realización de la Fórmula **I-E**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00583] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen

compuestos de la Fórmula **I-F**



I-F

[00584] donde E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros o (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-; R^b es (a) hidroxi, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, o (e) R^cR^dN-; y X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1, $hetAr^2$, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula **I**.

[00585] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-.

[00586] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, A es CN. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-.

[00587] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-.

[00588] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo o hidroxiC2-C6 alquil-. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) $hetAr^2C1$-C6 alquil-.

[00589] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son

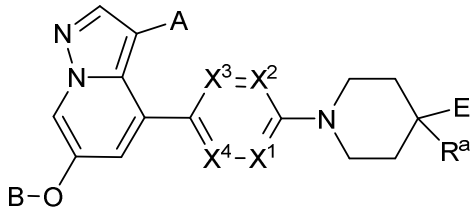
CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y R^b es (a) hidroxi. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) hetAr^2C1-C6 alquil-.

[00590] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y R^b es (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) hetAr^2C1-C6 alquil-.

[00591] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y R^b es (e) R^cR^dN- donde R^c y R^d son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) hetAr^2C1-C6 alquil-.

[00592] En una forma de realización de la Fórmula **I-F**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno; y R^b es (e) R^cR^dN- donde R^c y R^d son como se definen para la Fórmula **I**. En una forma de realización, E es (d) Ar^1C1-C6 alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros. En una forma de realización, E es (e) hetAr^2C1-C6 alquil-.

[00593] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-G**



I-G

[00594] donde E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo o (m)

$hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo; R^a es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y Ar^1, $hetAr^2$, X^1, X^1, X^3, X^4, A y B son como se definen para la Fórmula **I**.

[00595] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00596] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, A es CN.

[00597] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alquil-, donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) $(hetCic^a)$C1-C3 alquil-, donde $hetCic^a$ es como se define para la Fórmula **I**.

[00598] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00599] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es hidroxiC2-C6 alquil- opcionalmente sustituido con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización, B es hidroxiC2-C6 alquil-.

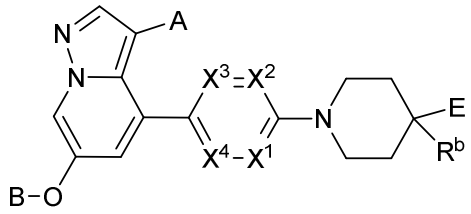
[00600] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alquil)C(=O)- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-.

[00601] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es $hetAr^1$C1-C3 alquil-, donde $hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente.

[00602] En una forma de realización de la Fórmula **I-G**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es $(hetCic^a)$C1-C3 alquil-, donde $hetCic^a$ es como se define para la Fórmula **I**.

[00603] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen

compuestos de la Fórmula **I-H**



I-H

[00604] donde E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo; R^b es (a) hidroxi, (c) $hetCic^bCH_2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alcoxi-, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; y Ar^1, $hetAr^2$, X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, $hetCic^b$, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula **I**.

[00605] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00606] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, A es CN.

[00607] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00608] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00609] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (a) hidroxi.

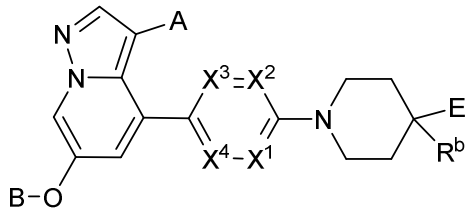
[00610] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (c) $hetCic^bCH_2$-.

[00611] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-.

[00612] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (g) C1-C6 alcoxi-.

[00613] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-.

[00614] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-l**



I-l

[00615] donde E es (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^b es (c) $hetCic^bCH_2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$- o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; y X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, $hetCic^b$, R^c, R^d, R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I**.

[00616] En una forma de realización de la Fórmula **I-l**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00617] En una forma de realización de la Fórmula **I-l**, A es CN.

[00618] En una forma de realización de la Fórmula **I-l**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

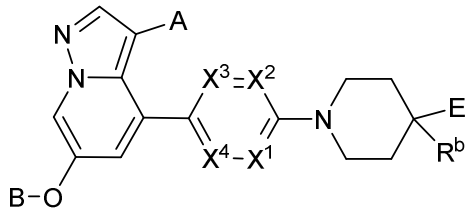
[00619] En una forma de realización de la Fórmula **I-l**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es C1-C6 alquilo.

[00620] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (c) $hetCic^bCH_2$-.

[00621] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-.

[00622] En una forma de realización de la Fórmula **I-H**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y R^b es (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-.

[00623] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-l**



I-I

[00624] donde E es (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^b es (c) $hetCic^bCH_2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, o (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-; y X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4, R^5, $hetCic^b$, R^c y R^d son como se definen para la Fórmula **I**.

[00625] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00626] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, A es CN.

[00627] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-.

[00628] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

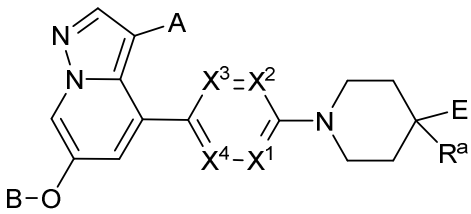
[00629] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-.

[00630] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-; y R^b es (c) $hetCic^bCH_2$-.

[00631] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-; y R^b es (f) $R^cR^dNCH_2$-.

[00632] En una forma de realización de la Fórmula **I-I**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros o (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-; y R^b es (j) $hetCic^b$(C1-C3 alquil)OCH_2-.

[00633] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula **I** incluyen compuestos de la Fórmula **I-J**



I-J

[00634] donde E es (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^a es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I.**

[00635] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00636] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, A es CN.

[00637] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

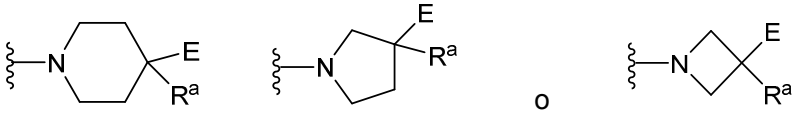
[00638] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es (b) C1-C6 alquilo.

[00639] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, B es (c) hidroxiC2-C6 alquil-.

[00640] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es (b) C1-C6 alquilo.

[00641] En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno. En una forma de realización de la Fórmula **I-J**, B es (c) hidroxiC2-C6 alquil-.

[00642] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-K** donde E es (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- donde R^g es H o C1-C6 alquilo o (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo; el Anillo D es



[00643] donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1, X^2, X^3 y X^4; R^a es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros; y X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula **I**.

[00644] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00645] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, A es CN.

[00646] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

[00647] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, B es (a) hidrógeno, (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, (g) hetAr^{1}C1-C3 alquil-, donde hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente, o (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-, donde hetCic^a es como se define para la Fórmula **I**.

[00648] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (a) hidrógeno.

[00649] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

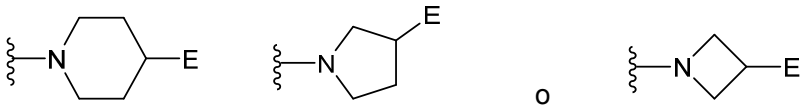
[00650] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno.

[00651] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (f) (R^1R^2N)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-.

[00652] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (g) hetAr^{1}C1-C3 alquil-, donde hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente.

[00653] En una forma de realización de la Fórmula **I-K**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (i) (hetCic^a)C1-C3 alquil-, donde hetCic^a es como se define para la Fórmula **I**.

[00654] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-L** donde E es (g) Ar^{1}O- o (h) hetAr^2-O-; el Anillo D es



[00655] donde 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 X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1 y $hetAr^2$ son como se definen para la Fórmula **I**.

[00656] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00657] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, A es CN.

[00658] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

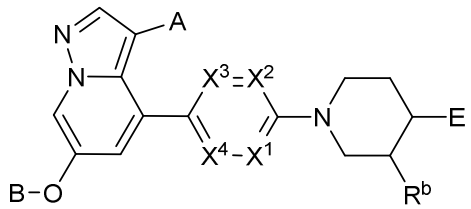
[00659] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil- o (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo.

[00660] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, X^1 es N; X^2, X^3 X^4 son CH; y A es CN; y B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

[00661] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, X^1 es N; X^2, X^3 X^4 son CH; y A es CN; y B es (c) hidroxiC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno.

[00662] En una forma de realización de la Fórmula **I-L**, X^1 es N; X^2, X^3 X^4 son CH; y A es CN; y B es (i) ($hetCic^a$)C1-C3 alquil- o (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alquil- donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H y C1-C6 alquilo.

[00663] En una forma de realización, compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula **I-M**



I-M

[00664] donde E es (k) $R^3C(=O)NR^g$ donde R^g es H o C1-C6 alquilo; R^b es (a) hidroxi; y X^1, X^1, X^3, X^4, R^3, A y B son como se definen para la Fórmula **I**.

[00665] En una forma de realización de la Fórmula **I-M**, X^1 es N; y X^2, X^3 y X^4 son CH.

[00666] En una forma de realización de la Fórmula **I-M**, A es CN.

[00667] En una forma de realización de la Fórmula **I-M**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; y A es CN.

[00668] En una forma de realización de la Fórmula **I-M**, B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es (b) C1-C6 alquilo.

[00669] En una forma de realización de la Fórmula **I-M**, X^1 es N; X^2, X^3 y X^4 son CH; A es CN; y B es (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una forma de realización, B es (b) C1-C6 alquilo.

[00670] En una forma de realización de la Fórmula **I-M**, R^3 es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, o C3-C6 cicloalquilo, en donde dicho C3-C6 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, OH, o R'R"N- donde R' y R" son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo.

[00671] Los compuestos de la Fórmula I incluyen sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además, los compuestos de la Fórmula **I** también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar los compuestos de la Fórmula **I** y/o para separar enantiómeros de los compuestos de la Fórmula **I**. Los ejemplos no limitativos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la Fórmula **I** incluyen monoclorhidrato, diclorhidrato, ácido trifluoroacético y sales de ácido di-trifluoroacético. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula **I** incluyen ácido trifluoroacético y sales de diclorhidrato.

[00672] Además, se apreciará que los compuestos de la Fórmula **I** o sus sales se pueden aislar en forma de solvatos y, por consiguiente, que cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula **I** y sus sales pueden existir en forma no solvatada y en forma solvatada con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agua, etanol y similares.

[00673] En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula **I** incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-819 y los estereoisómeros y sus sales y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización, los compuestos de los Ejemplos 1-819 están en la forma de base libre. En una forma de realización, los compuestos de los Ejemplos 1-819 son diclorhidrato o sales de ácido

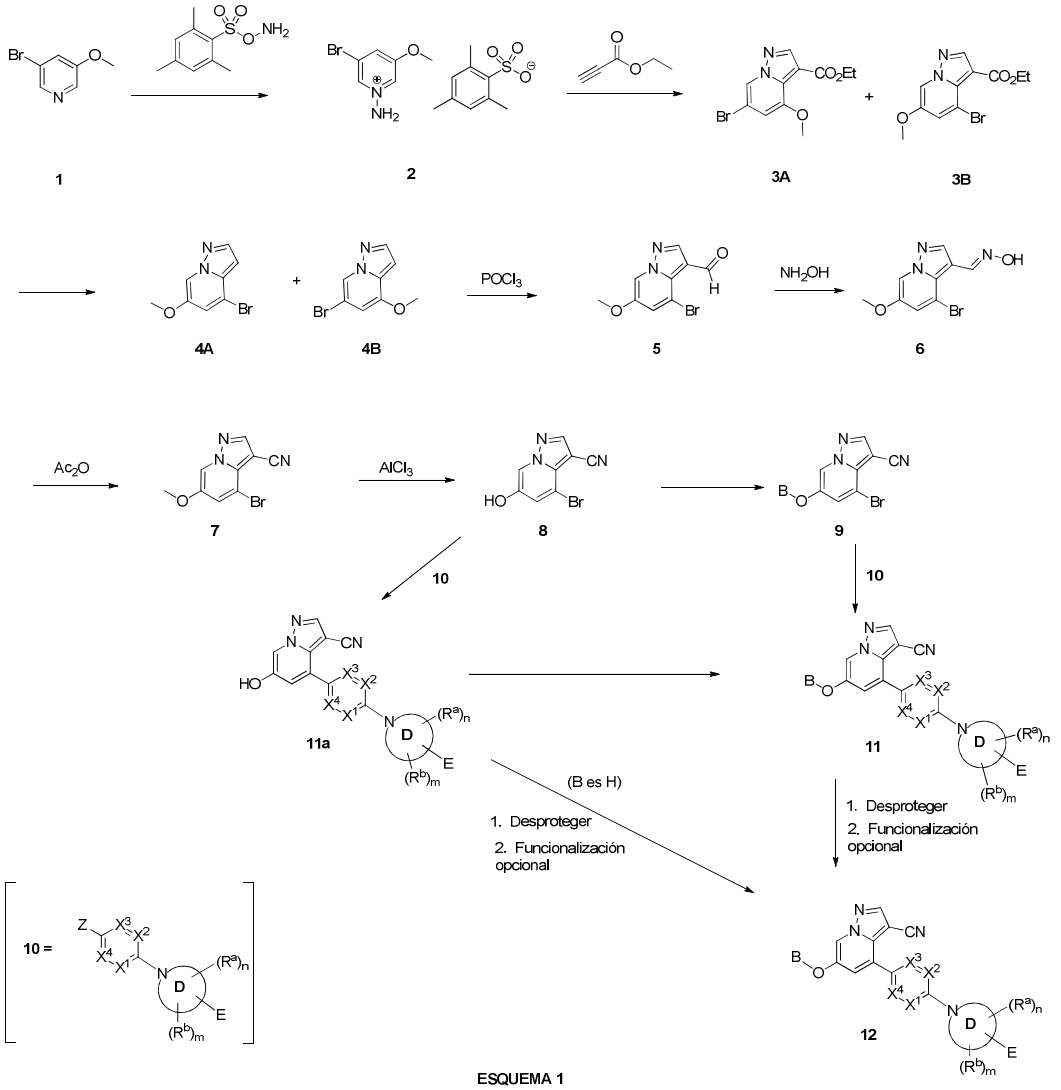
trifluoroacético.

[00674] La expresión “aceptable desde el punto de vista farmacéutico” indica que el compuesto, o sal o composición de este, es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el paciente que se trata con estos.

[00675] Los compuestos proporcionados en la presente también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos 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 sean naturales o producidos sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida de manera isotópica. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H o mezclas de estos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C o mezclas de estos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N o mezclas de estos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O o mezclas de estos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F, ^{19}F o mezclas de estos. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de estos, que incluyen compuestos radiactivos, en donde uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados con uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radioetiquetados 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 para diagnóstico por imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, ya sean radioactivos o no, pretenden estar comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

[00676] A los fines ilustrativos, los Esquemas 1-6 muestran métodos generales para preparar los compuestos proporcionados en la presente así como intermediarios clave. Para una descripción detallada de cada una de las etapas de reacción, véase la sección Ejemplos que se encuentra más adelante. Las personas del oficio de nivel medio tendrán en cuenta que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Si bien en los Esquemas se representan reactivos y materiales de inicio específicos, que se analizan más adelante, se los pueden sustituir fácilmente con otros reactivos y materiales de inicio para proporcionar diversos derivados y/o

condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente en función de esta divulgación mediante el uso de la química convencional conocida por las personas del oficio de nivel medio.



ESQUEMA 1

[00677] El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **X** donde A es CN, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, n, m y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00678] El compuesto **2** se obtiene al tratar 3-bromo-5-metoxipiridina (compuesto 1), que está disponible en el comercio, con O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina. La O-mesitilsulfonilhidroxilamina se puede preparar como se describe en Mendiola, J., *et al.*, Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. El

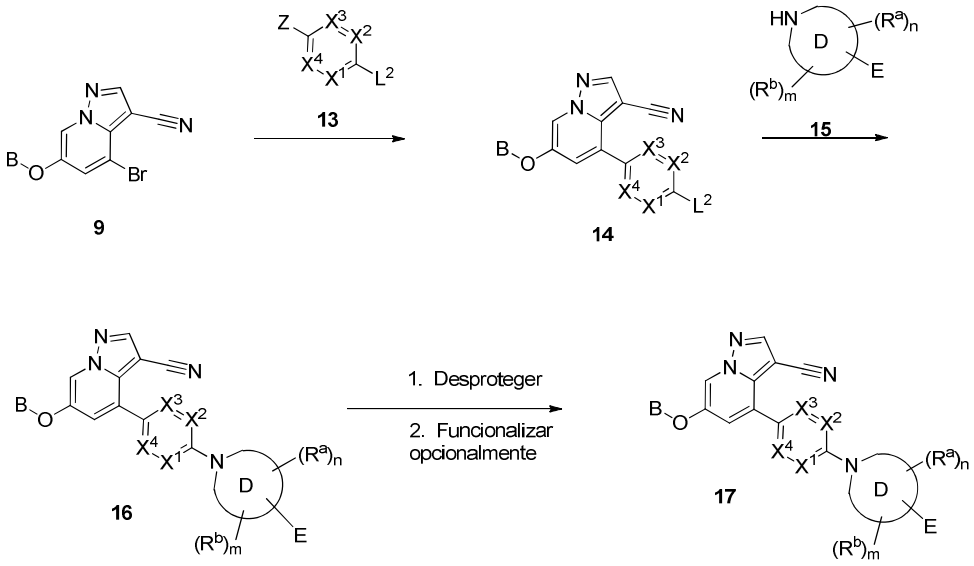
compuesto **2** se puede hacer reaccionar con propiolato de etilo para obtener una mezcla de los compuestos **3A** y **3B**, que por lo general se obtienen en una relación de alrededor de 2:1 a 9:1, respectivamente. La mezcla de los compuestos **3A** y **3B** puede tratarse con HBr al 48% a temperaturas elevadas, seguido de purificaciones mediante recristalización o mediante cromatografía, para aislar el compuesto **4A** como el isómero secundario y el compuesto **4B** como el isómero principal. Después del aislamiento, el compuesto **4A** puede tratarse con $POCl_3$ para obtener el compuesto **5.** El grupo formilo se puede convertir en un grupo oxima con NH_2OH para obtener el compuesto **6.** El grupo oxima se puede convertir en un grupo nitrilo con anhídrido acético para obtener el compuesto **7**. El grupo metoxi del compuesto **7** se puede convertir en un grupo hidroxi al tratar el compuesto **7** con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **8**.

[00679] Cuando el grupo B es hidrógeno, el compuesto **12** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **8** con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (donde el Anillo D, E, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)) para obtener el compuesto **11a** mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), en donde si el Anillo D del compuesto **10** está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino apropiado antes del acoplamiento. El grupo protector amino, si está presente en un sustituyente del Anillo D del compuesto **11a**, puede eliminarse en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse al tratar el compuesto **11a** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para obtener el compuesto **12** donde B es hidrógeno. Alternativamente, el grupo E puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **12** donde B es hidrógeno y E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es hidrógeno.

[00680] Alternativamente, cuando el grupo B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **11a** se puede hacer reaccionar con un

reactivo tal como C1-C6 alquil-OH, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-OH opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hetAr^{1}C1-C3 alquil-OH, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-OH, (hetCic^a)C1-C3 alquil-OH, hetCic^{a}OH o hetCic^{a}C(=O)C1-C6 alquil-OH, donde hetAr^1 y hetCic^a son como se definen para la Fórmula I, en condiciones de reacción de Mitsunobu (PPh_3 y azodicarboxilato de diisopropilo) para obtener el compuesto **11**. El compuesto **12** se puede preparar luego a partir del compuesto **11** como se describe anteriormente.

[00681] Alternativamente, cuando el grupo B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **9** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **8** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, hetAr^{1}C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, (hetCic^a)C1-C3 alquil-X, hetCic^a-X, o hetCic^{a}C(=O)C1-C6 alquil-X, donde R^1, R^2, hetAr^1 y hetCic^a son como se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (tal como un haluro o triflato), en donde 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 hidroxi adicionales), en presencia de una base (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **8** con un C1-C6 alquil-X, donde X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato. El compuesto **11** se puede preparar luego mediante el acoplamiento del compuesto **9** con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), en donde si el Anillo D del compuesto **10** está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino apropiado antes del acoplamiento. El compuesto **12** se puede preparar luego a partir del compuesto **11** como se describe anteriormente.



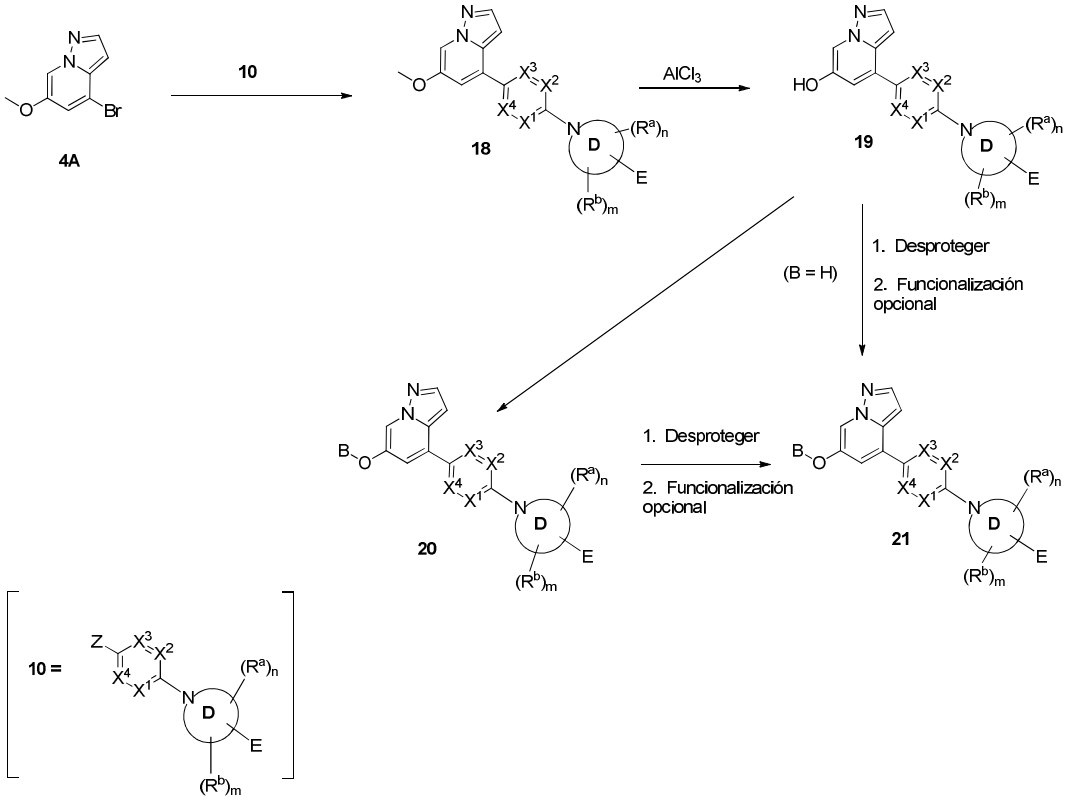
ESQUEMA 2

[00682] El Esquema 2 muestra otro esquema general para la síntesis del compuesto **17** donde A es CN, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, n, m y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00683] 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**, se puede acoplar con el compuesto **13** (donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; L^2 es un grupo saliente tal como un triflato o haluro); Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)), mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), para obtener el compuesto **14.** El compuesto **16** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **14** con el compuesto **15** en condiciones de S_NAr apropiadas (por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 y a temperatura elevada), en donde si el Anillo D del compuesto **15** está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector de amino apropiado antes del acoplamiento. El grupo protector amino, si está presente, puede eliminarse luego en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse al tratar el compuesto **1** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl)

para obtener el compuesto **17** donde E es H.

[00684] Alternativamente, el grupo E puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **17** donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es H.



ESQUEMA 3

[00685] El Esquema 3 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **21** donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, n, m y E son como se definen para la Fórmula **I.**

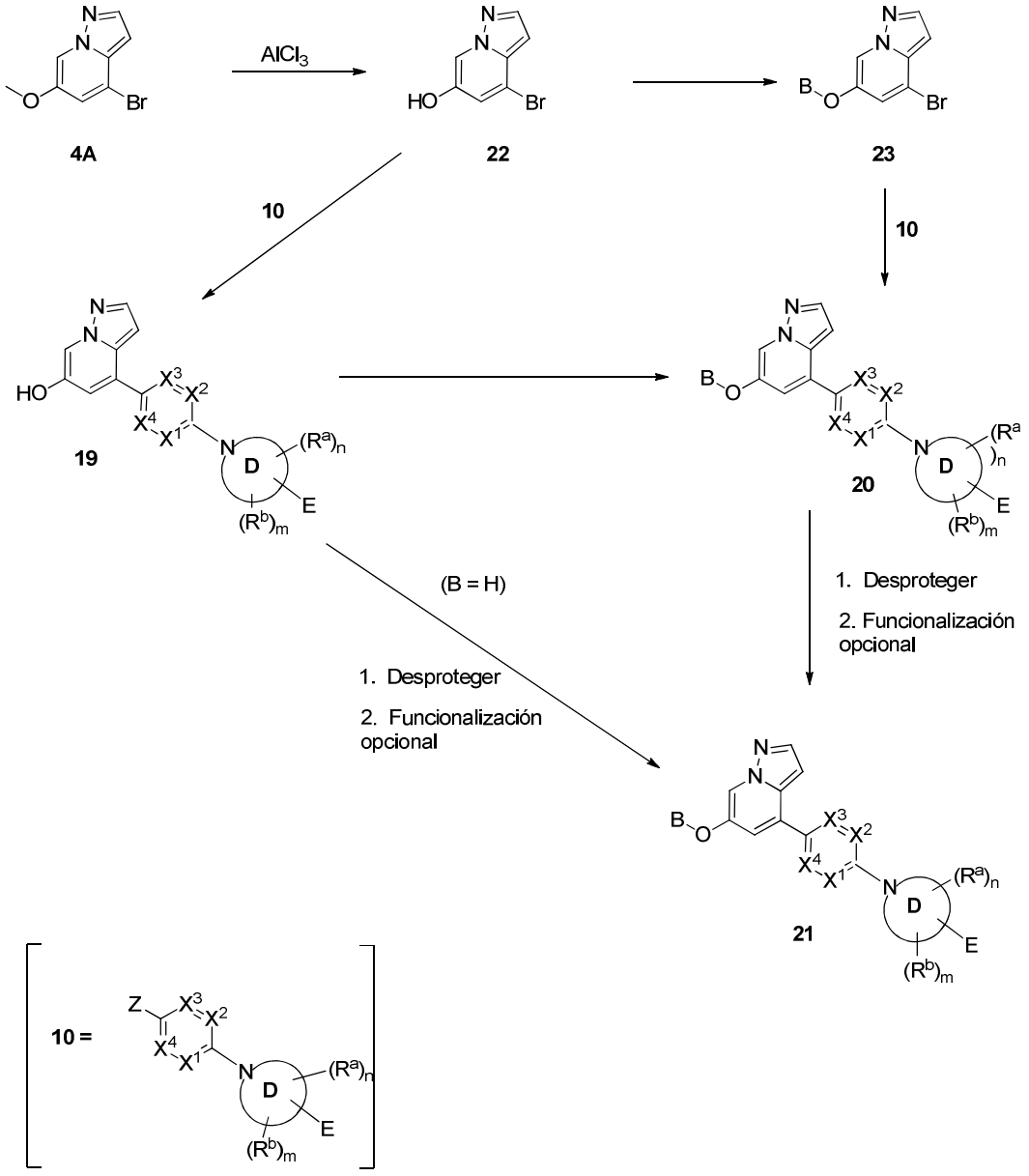
[00686] El compuesto **18** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **4A** (preparado, por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)) mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), en donde si el Anillo D del compuesto **10** está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino apropiado antes del acoplamiento. El compuesto **19** se puede preparar al tratar el compuesto **18** con tricloruro de aluminio.

[00687] Cuando B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **20** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **19** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, $hetCic^a$-X o $hetCic^aC(=O)$C1-C6 alquil-X, donde R^1, R^2, $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (tal como un haluro o triflato), en donde cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si B tiene uno o dos grupos hidroxi adicionales). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **19** con C1-C6 alquil-X, donde X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato. El compuesto **21** se puede preparar luego a partir del compuesto **20**. Si el Anillo D comprende un sustituyente que tiene un grupo protector amino, el grupo protector amino puede eliminarse en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse al tratar el compuesto **20** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para obtener el compuesto **21** donde E es H.

[00688] Alternativamente, el grupo E del compuesto **20** puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **21** donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es H.

[00689] Alternativamente, cuando el grupo B es hidrógeno, el compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **19** de acuerdo con las etapas de desprotección y funcionalización opcional descritas en la presente.



ESQUEMA 4

[00690] El Esquema 4 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del compuesto **21** donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, n, m y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00691] El compuesto **22** se puede preparar al tratar el compuesto **4A** (preparado, por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con tricloruro de aluminio.

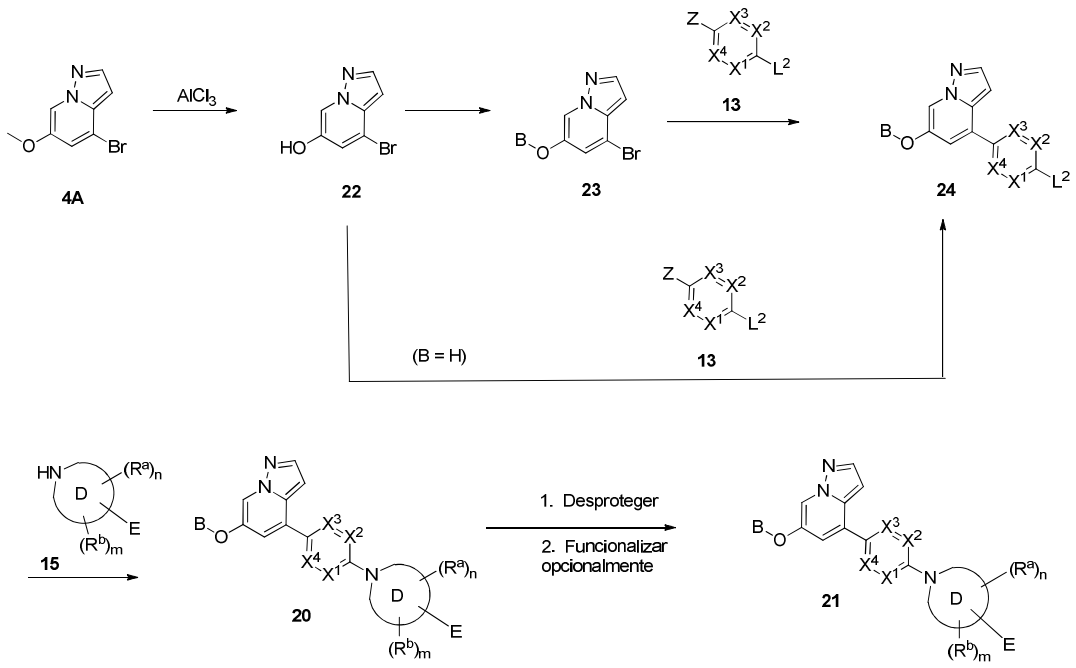
[00692] Cuando el grupo B es hidrógeno, el compuesto **19** se puede preparar

mediante el acoplamiento del compuesto **22** con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (donde el Anillo D, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)) mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), en donde si el Anillo D del compuesto **10** está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino apropiado antes del acoplamiento. El compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **19** de acuerdo con el proceso descrito para el Esquema 3.

[00693] Alternativamente, cuando el grupo B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **23** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **22** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, $hetCic^a$-X, o $hetCic^a$C(=O)C1-C6 alquil-X, donde R^1, R^2, $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (tal como un haluro o triflato), en donde cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si B tiene uno o dos grupos hidroxi adicionales). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **22** con C1-C6 alquil-X, donde X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato. El compuesto **20** se puede preparar al acoplar el compuesto **23** con el compuesto **10** como se describe en el Esquema 3. El compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **20** de acuerdo con el proceso descrito para el Esquema 3.

[00694] Alternativamente, cuando el grupo B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **20** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **19** con un grupo tal como (C1-C6 alquil)OH, un (C1-C3 alquil)OH

apropiadamente sustituido, un (C1-C6 alquil)OH apropiadamente sustituido o hetCic[a]OH (es decir, donde hetCic[a] es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) o hidroxiC1-C6 alquil) en condiciones de reacción de Mitsunobu (PPh_3 y azodicarboxilato de diisopropilo). El compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **20** de acuerdo con el proceso descrito para el Esquema 3.



ESQUEMA 5

[00695] El Esquema 5 muestra un esquema general alternativo para la síntesis del compuesto **21** donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, n, m y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00696] El compuesto **22** se puede preparar al tratar el compuesto **4A** (preparado, por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con tricloruro de aluminio.

[00697] Cuando el grupo B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **23** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **22** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X en donde la porción alquilo

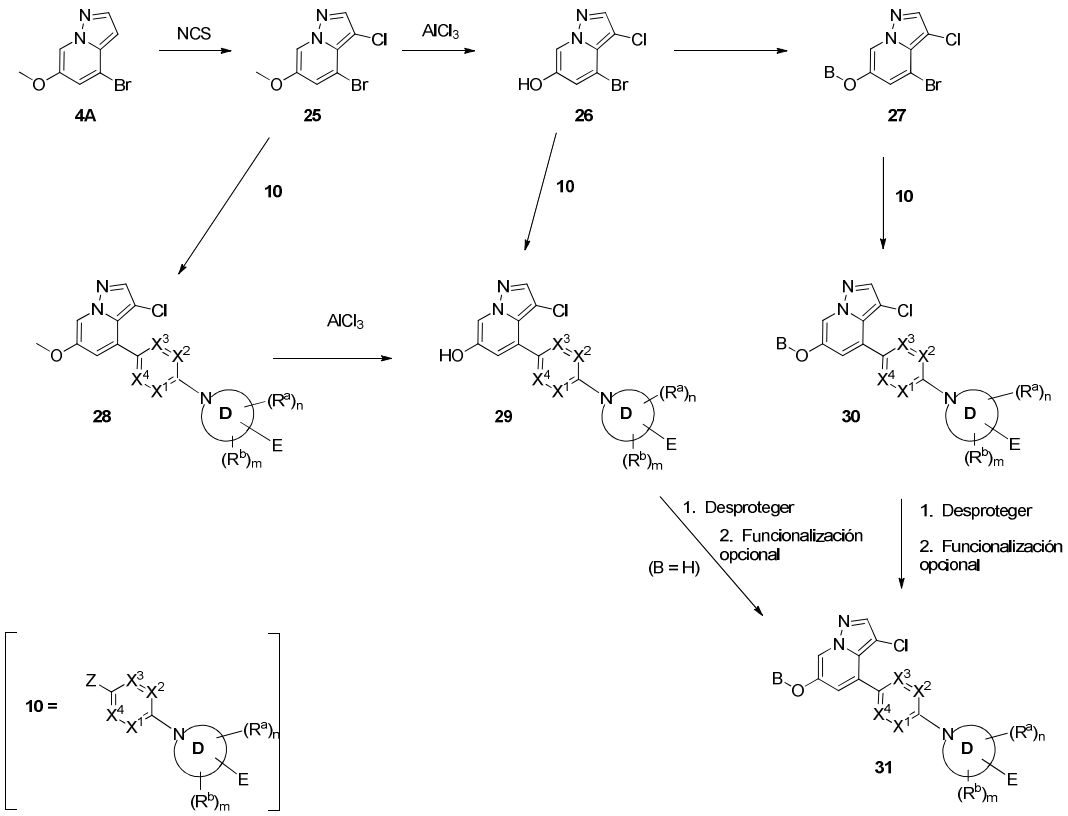
está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, $hetCic^a$-X o $hetCic^aC(=O)$C1-C6 alquil-X, donde R^1, R^2, $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (tal como un haluro o triflato), en donde cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si B tiene uno o dos grupos hidroxi adicionales). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **22** con C1-C6 alquil-X, donde X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato.

[00698] El compuesto **24** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **23** con el compuesto **13** (donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; L^2 es un grupo saliente tal como un triflato o haluro); Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)), mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas).

[00699] Cuando el grupo B es hidrógeno, el compuesto **24** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **22** directamente con el compuesto **13** como se describe anteriormente.

[00700] El compuesto **20** se puede preparar mediante el acoplamiento del compuesto **24** con el compuesto **15**, donde el Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I**, en condiciones de S_NAr apropiadas (por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 y a temperatura elevada). Si el Anillo D del compuesto **15** comprende un sustituyente que tiene un átomo de nitrógeno del anillo primario o secundario, el átomo de nitrógeno se protege con un grupo protector amino apropiado antes del acoplamiento, y luego el grupo protector amino se puede eliminar después del acoplamiento como se describió anteriormente.

[00701] El compuesto **21** se puede preparar a partir del compuesto **20** de acuerdo con el proceso descrito para el Esquema 3.



ESQUEMA 6

[00702] El Esquema 6 muestra un esquema general para la síntesis del compuesto **31** donde A es Cl, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, n, m y E son como se definen para la Fórmula **I.**

[00703] El compuesto **25** se puede preparar al tratar el compuesto **4A** (preparado, por ejemplo, como se describe en el Esquema 1) con tricloruro de aluminio.

[00704] El compuesto **26** se puede preparar al tratar el compuesto **25** con tricloruro de aluminio.

[00705] Cuando el grupo B es como se define para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, el compuesto **27** se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto **26** con un reactivo tal como C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, hetAr^{1}C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, (hetCic^a)C1-C3 alquil-X, hetCic^a-X o hetCic^{a}C(=O)C1-C6 alquil-X, donde R^1, R^2, hetAr^1 y hetCic^a son como se

definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente (tal como un haluro o triflato), en donde cada uno de dichos reactivos está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo si B tiene uno o dos grupos hidroxi adicionales). Por ejemplo, cuando B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, el compuesto puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto **26** con C1-C6 alquil-X, donde X es un halógeno, tal como Br o Cl, o un grupo saliente, tal como triflato.

[00706] Los compuestos **28** (cuando el grupo B es metilo), **29** (cuando el grupo B es hidrógeno) y **30** (cuando el grupo B es diferente a hidrógeno) se pueden preparar mediante el acoplamiento de los compuestos **25**, **26** y **27**, respectivamente, con el correspondiente compuesto **10** de éster borónico (donde el Anillo D, E, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**; Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^z y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)) mediante el uso de condiciones apropiadas de reacción de acoplamiento cruzado catalizada 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, $Pd(PPh_3)_4$ y Na_2CO_3 en dioxano a temperaturas elevadas), en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino apropiado antes del acoplamiento. El grupo protector amino, si está presente en un sustituyente del Anillo D del compuesto **29** o **30**, puede eliminarse en condiciones estándar (por ejemplo, un grupo Boc puede eliminarse al tratar el compuesto **1** en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl) para obtener el compuesto **31** donde E es H.

[00707] Alternativamente, el grupo E puede funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) en condiciones estándar, como se describe a continuación, para obtener el compuesto **31** donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E no es H.

[00708] El grupo E de los compuestos **11, 11a**, **16, 19**, **20**, **29** y **30** descritos en los Esquemas 1-6 pueden funcionalizarse (es decir, reaccionar o tratar con un reactivo apropiado) para introducir un grupo E, donde E es cualquiera de los grupos E definidos para la Fórmula **I** a excepción de hidrógeno, mediante el uso de química estándar conocida por las personas del oficio de nivel medio. Como se usa en la presente, el término "funcionalizado" se refiere a una etapa del proceso en el grupo E de un

compuesto de la Fórmula **I** general que reacciona o se trata con un reactivo apropiado para proporcionar un compuesto de la Fórmula **I** donde E es como se define para la Fórmula **I**, excepto que E es diferente de hidrógeno.

[00709] Por ejemplo, un derivado de amida (por ejemplo, donde E es $Ar^1C(=O)NR^g$-, $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- p es 0 o 1, o $R^4R^5NC(=O)NR^g$-) puede obtenerse al hacer reaccionar el compuesto **11** en donde E es -NH_2 con un derivado de ácido carboxílico tal como un cloruro ácido mediante el uso de condiciones convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo, en presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como DIEA) en un solvente apropiado (tal como DCM) para proporcionar un compuesto funcionalizado **12**. Alternativamente, el compuesto **11** en donde E es -NH_2 se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico mediante el uso de condiciones convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido carboxílico con un agente de activación (por ejemplo, HATU) seguido de la adición del compuesto **11** en presencia de una base (por ejemplo, una base de amina tal como DIEA) en un solvente apropiado (tal como DMA) para proporcionar un compuesto funcionalizado **12.** La misma química se puede utilizar con los compuestos **11a**, **16, 19**, **20**, **29** y **30** para preparar los compuestos funcionalizados **12**, **17**, **21** y **31**.

[00710] Como otro ejemplo, un derivado de urea (por ejemplo, donde E es $R^4R^5NHC(=O)NR^g$-) puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto **11** donde E es -NH_2 con un compuesto que tiene la fórmula $R^4R^5N=C(=O)$ donde R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula **I** en presencia de una base apropiada (por ejemplo, DIEA) para proporcionar un compuesto funcionalizado **12**. La misma química se puede utilizar con los compuestos **11a**, **16, 19**, **20**, **29** y **30** para preparar los compuestos funcionalizados **12**, **17**, **21** y **31**.

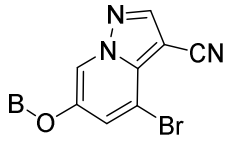
[00711] Como otro ejemplo, un derivado de alcoxi, ariloxi o heteroariloxi (por ejemplo, donde E es (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi, Ar^1O- o $hetAr^2O$-) se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto **11** donde E es hidroxi con un compuesto que tiene la fórmula (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X, Ar^1-X o $hetAr^2$-X, donde X es un halógeno, en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio) en un solvente apropiado (por ejemplo, un solvente aprótico tal como DMA). La misma química se puede utilizar con los compuestos **11a**, **16, 19**, **20**, **29** y **30** para preparar los compuestos funcionalizados **12**, **17**, **21** y **31**.

[00712] Como se usa en la presente, el término "grupo protector amino" se

refiere a un derivado de los grupos comúnmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino, mientras que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para su uso en cualquiera de los procesos descritos en la presente incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que pueden eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores amino son acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxicarbonilo ("Boc"), benciloxicarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo ("Fmoc"). Ejemplos adicionales de estos grupos, y otros grupos protectores, se encuentran en T. W. Greene, *et al.* Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

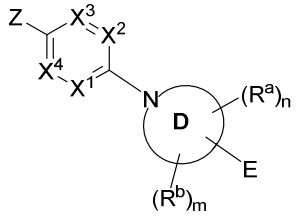
[00713] Por consiguiente, se proporciona adicionalmente en la presente un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se define en la presente, que comprende:

[00714] (a) para un compuesto de la Fórmula **I** donde E es H, A es CN y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto correspondiente **9** que tiene la Fórmula



9

[00715] donde B es como se define para la Fórmula **I**, con un éster de boronato correspondiente que tiene la Fórmula **10**

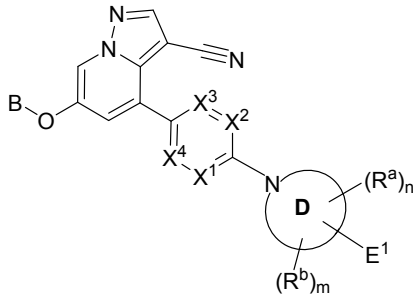


10

[00716] donde Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^x y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)), y el Anillo D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula **I**, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno

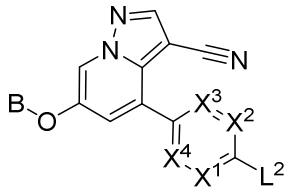
o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino antes del acoplamiento, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

[00717] (b) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I** con la excepción de que E no es hidrógeno, la funcionalización de un compuesto correspondiente de la Fórmula



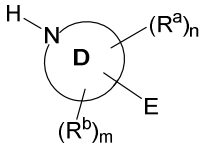
[00718] en donde el Anillo D, B, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula **I** y E^1 es $-NH_2$ u OH; o

[00719] (c) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A es CN y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I**, la reacción de un compuesto correspondiente de la Fórmula **14,**



14

[00720] en donde el Anillo D, B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I** y L^2 es un grupo saliente tal como un halógeno o triflato, con un compuesto de la Fórmula **15**,

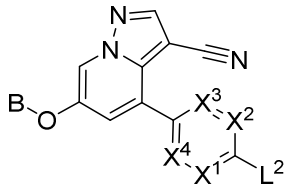


15

[00721] en donde el Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I**, y en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es

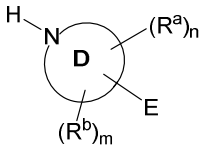
R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino adecuado antes del acoplamiento en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

[00722] (d) para un compuesto de la Fórmula **I** donde E es H, A es CN y B, X^1, X^2, X^3, X^4 y el Anillo D son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto correspondiente de la Fórmula **14**



14

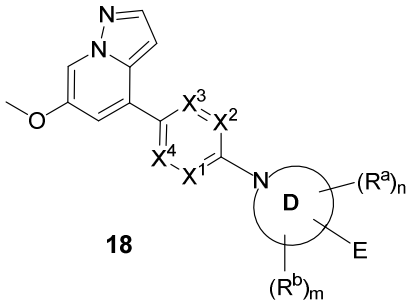
[00723] donde L^2 es un grupo saliente y B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula **I**, con un compuesto de la Fórmula **15**,



15

[00724] donde el Anillo D, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula **I** y E es hidrógeno, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino adecuado antes del acoplamiento en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

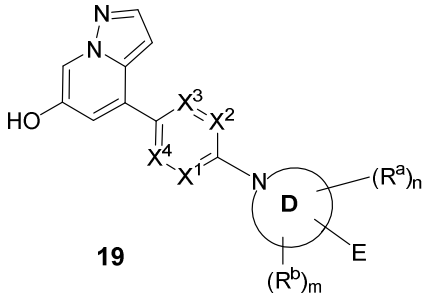
[00725] (e) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A es H, B es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D y E son como se definen para la Fórmula **I**, el tratamiento de un compuesto correspondiente de la Fórmula **18,**



18

[00726] donde A es H, B es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n, y E son

como se definen para la Fórmula **I**, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**

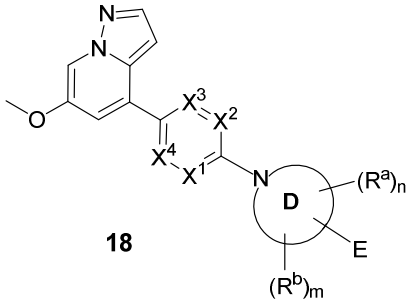


19

[00727] opcionalmente seguido de la eliminación del grupo protector amino si lo hubiera; o

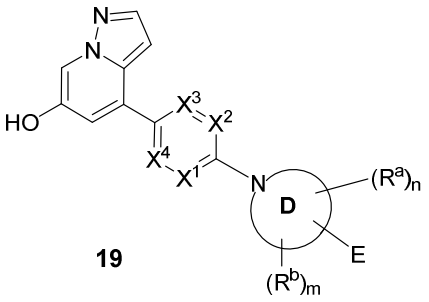
[00728] (f) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A es H y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I**,

[00729] (i) el tratamiento de un compuesto correspondiente de la Fórmula **18**,



18

[00730] donde A es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n, y E son como se definen para la Fórmula **I**, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino adecuado, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**

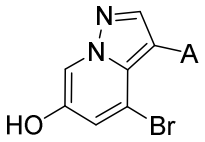


19

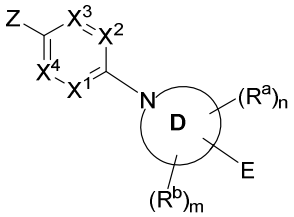
;

[00731] (ii) la reacción del compuesto **19** con C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxiC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxiC3-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R^1R^2N)C1-C6 alquil-X, $hetAr^1$C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, ($hetCic^a$)C1-C3 alquil-X, $hetCic^a$-X, o $hetCic^aC(=O)$C1-C6 alquil-X, donde R^1, R^2, $hetAr^1$ y $hetCic^a$ son como se definen para la Fórmula I y X es un átomo o grupo saliente, opcionalmente seguido de la eliminación del grupo protector amino si lo hubiera; o

[00732] (g) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A es H o Cl, B es H, y X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto de la fórmula



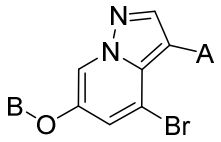
[00733] donde A es H o Cl, con un éster de boronato que tiene la Fórmula **10**,



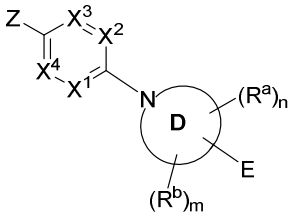
10

[00734] donde Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^x y R^y son H o (1-6C)alquilo, 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 de (C1-C3 alquilo)), y el Anillo D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula **I**, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino antes de dicho acoplamiento, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

[00735] (h) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A es H o Cl, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto de la Fórmula



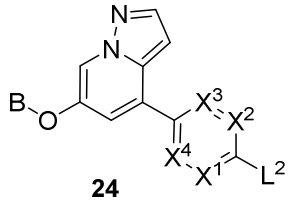
[00736] donde A es H o Cl, con un correspondiente compuesto de éster de boronato de la Fórmula **10**



10

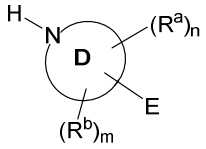
[00737] donde Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^x y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de (C1-C3 alquilo)), y el Anillo D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m y n son como se definen para la Fórmula **I**, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino antes de dicho acoplamiento en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una base, y opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

[00738] (i) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A es H, y B, X^1, X^2, X^3, X^4, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula **I**, acoplando un compuesto de la Fórmula **24**



24

[00739] donde B, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para la Fórmula I y L^2 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente de la Fórmula **15**,



15

[00740] donde el Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen para la Fórmula I, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; y

[00741] la eliminación de cualquier grupo protector adicional si lo hubiera y opcionalmente la formación de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00742] Como se usa en la presente, el término "grupo protector amino" se refiere a un derivado de los grupos comúnmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino, mientras que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para su uso en cualquiera de los procesos descritos en la presente incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que pueden eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores amino son acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxicarbonilo ("Boc"), benciloxicarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo ("Fmoc"). Ejemplos adicionales de estos grupos, y otros grupos protectores, se encuentran en T. W. Greene, *et al.*, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

[00743] Los grupos hidroxi pueden protegerse con cualquier grupo protector hidroxi conveniente, por ejemplo, como se describe en T. W. Greene, *et al.*, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Nueva York: Wiley Interscience, 2006. Los ejemplos incluyen bencilo, tritilo, éteres de sililo y similares.

[00744] Los átomos de nitrógeno en los compuestos descritos en cualquiera de los métodos 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 alcoxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), fenoxicarbonilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

[00745] La capacidad de los compuestos de prueba para actuar como inhibidores de RET se puede demostrar mediante el ensayo descrito en el Ejemplo A. Los valores IC_{50} se muestran en la **Tabla 5**.

[00746] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente muestran una inhibición de RET potente y selectiva. Por ejemplo, los

compuestos proporcionados en la presente muestran una potencia nanomolar contra los mutantes RET de tipo silvestre y RET selectos, que incluyen la fusión KIF5B-RET y la mutación *gatekeeper* V804M, con una actividad mínima contra las quinasas relacionadas.

[00747] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I o una sal o solvato de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico se dirigen selectivamente a una quinasa RET. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se puede dirigir selectivamente a una quinasa RET distinta a otra quinasa o diana no quinasa.

[00748] En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico exhibe al menos una selectividad de 30 veces para una quinasa RET sobre otra quinasa. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico exhibe al menos una selectividad de 40 veces; al menos una selectividad de 50 veces; al menos una selectividad de 60 veces; al menos una selectividad de 70 veces; al menos una selectividad de 80 veces; al menos una selectividad de 90 veces; al menos una selectividad de 100 veces; al menos una selectividad de 200 veces; al menos una selectividad de 300 veces; al menos una selectividad de 400 veces; al menos una selectividad de 500 veces; al menos una selectividad de 600 veces; al menos una selectividad de 700 veces; al menos una selectividad de 800 veces; al menos una selectividad de 900 veces; o al menos una selectividad de 1000 veces para una quinasa RET sobre otra quinasa. En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET sobre otra quinasa se mide en un ensayo celular (por ejemplo, un ensayo celular como se proporciona en la presente).

[00749] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden exhibir selectividad para una quinasa RET sobre una quinasa KDR (por ejemplo, VEGFR2). En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET sobre una quinasa KDR se observa sin pérdida de la potencia del mutante *gatekeeper*. En algunas formas de realización, la selectividad sobre una quinasa KDR es al menos 10 veces (por ejemplo, al menos una selectividad de 40 veces; al menos una selectividad de 50 veces; al menos una selectividad de 60 veces; al menos una selectividad de 70 veces; al menos una selectividad de 80 veces; al menos una selectividad de 90 veces; al menos una selectividad de 100 veces; al menos una selectividad de 150 veces; al menos una selectividad de 200 veces; al

menos una selectividad de 250 veces; al menos una selectividad de 300 veces; al menos una selectividad de 350 veces; o al menos una selectividad de 400 veces) en comparación con la inhibición de KIF5B-RET (es decir, los compuestos fueron más potentes contra KIF5B-RET que KDR). En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET sobre una quinasa KDR es de alrededor de 30 veces. En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET sobre una quinasa KDR es de al menos 100 veces. En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET sobre una quinasa KDR es de al menos 150 veces. En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET sobre una quinasa KDR es de al menos 400 veces. Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que la potente inhibición de la quinasa KDR es una característica común entre los inhibidores multiquinasas (MKI) que se dirigen a RET y puede ser la fuente de las toxicidades limitativas de la dosis observadas con dichos compuestos.

[00750] En algunas formas de realización, la inhibición de V804M fue similar a la observada para RET de tipo silvestre. Por ejemplo, la inhibición de V804M fue dentro de alrededor de 2 veces (por ejemplo, alrededor de 5 veces, alrededor de 7 veces, alrededor de 10 veces) la inhibición de RET de tipo silvestre (es decir, los compuestos eran similarmente potentes contra RET de tipo silvestre y V804M). En algunas formas de realización, la selectividad para una quinasa RET de tipo silvestre o V804M sobre otra quinasa se mide en un ensayo enzimático (por ejemplo, un ensayo enzimático como se proporciona en la presente). En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente exhiben citotoxicidad selectiva para células RET-mutantes.

[00751] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente exhiben una penetrancia cerebral y/o del sistema nervioso central (SNC). Dichos compuestos son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir una quinasa RET en el cerebro y/o en otras estructuras del SNC. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET, tal como un cáncer cerebral asociado a RET o cáncer del SNC) puede incluir la administración (por ejemplo, administración oral) del compuesto al paciente. En algunas de tales formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar un tumor cerebral primario o tumor cerebral metastásico.

[00752] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I o una

sal o solvato de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico exhiben uno o más de alta absorción de GI, baja depuración y bajo potencial para interacciones entre fármacos.

[00753] Los compuestos de la Fórmula I son útiles para tratar enfermedades y trastornos que pueden tratarse con un inhibidor de la quinasa RET, tales como enfermedades y trastornos asociados a RET, por ejemplo, trastornos proliferativos tales como tipos de cáncer, incluidos tipos de cáncer hematológicos y tumores sólidos, y trastornos gastrointestinales tales como IBS.

[00754] Como se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio, total o en parte, de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno o afección, la disminución del alcance de la enfermedad, la estabilización del estado patológico (es decir, que no empeora), el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado patológico (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

[00755] Como se usa en la presente, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan de manera indistinta y se refieren a cualquier animal, incluidos los mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas formas de realización, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a RET) (por ejemplo, como se determina mediante un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas formas de realización, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, como se determina mediante un ensayo o kit aprobado por un ente regulador). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que son positivos para una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificados como positivos mediante un

ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad, o un nivel de estos (por ejemplo, donde el tumor se identifica como tal mediante un kit o ensayo aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas formas de realización, se cree que el sujeto tiene un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, el sujeto tiene una historia clínica que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, la historia clínica indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas formas de realización, el paciente es un paciente pediátrico.

[00756] Como se usa en la presente, el término "paciente pediátrico" se refiere a un paciente menor de 21 años al momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir adicionalmente en varias subpoblaciones que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); bebés (de 1 mes hasta los dos años de edad); niños (de dos años hasta los 12 años de edad); y adolescentes (de 12 años de edad a 21 años de edad (hasta el vigésimo segundo cumpleaños, pero sin incluirlo). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook of Pediatrics*, 15ª Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al. Rudolph's Pediatrics*, 21ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas formas de realización, un paciente pediátrico lo es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de vida hasta menos de dos años, desde los dos años hasta menos de 12 años, o desde los 12 años hasta 21 años (hasta el vigésimo segundo cumpleaños, pero sin incluirlo). En algunas formas de realización, un paciente pediátrico lo es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de vida hasta menos de 1 año, desde el mes de vida hasta menos de cuatro meses de vida, desde los tres meses de vida hasta menos de siete meses de vida, desde los seis meses de vida hasta menos de 1 año, desde el 1 año hasta menos de 2 años, desde los 2 años hasta menos de 3 años, desde los 2 años hasta menos de siete años, desde los 3 años hasta menos de 5 años, desde los 5 años hasta menos de 10 años, desde los 6 años hasta menos de 13 años, desde los 10 años hasta menos de 15 años, o desde los 15 años hasta menos de 22 años.

[00757] En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I son útiles para prevenir enfermedades y trastornos como se definen en la presente (por

ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y cáncer). Como se usa en la presente, el término "prevenir" significa la prevención de la aparición, recidiva o diseminación, total o en parte, de la enfermedad o afección como se describe en la presente, un síntoma de estos.

[00758] Como se usa en la presente, el término "enfermedad o trastorno asociado a RET" se refiere a enfermedades o trastornos asociados con o que tienen una desregulación de un gen RET, una quinasa RET (también denominada en la presente proteína quinasa RET), o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen RET, una quinasa RET, un dominio quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos descritos en la presente). Los ejemplos no limitativos de una enfermedad o trastorno asociado a RET incluyen, por ejemplo, cáncer y trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable (IBS).

[00759] Como se usa en la presente, el término "cáncer asociado a RET" se refiere a tipos de cáncer asociados con o que tienen una desregulación de un gen RET, una quinasa RET (también denominada en la presente proteína quinasa RET), o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. Los ejemplos no limitativos de un cáncer asociado a RET se describen en la presente.

[00760] La frase "desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación del gen RET que da como resultado la expresión de una proteína de fusión, una eliminación en un gen RET que da como resultado la expresión de una proteína RET que incluye una eliminación de al menos un aminoácido en comparación con la proteína RET de tipo silvestre, una mutación en un gen RET que da como resultado la expresión de una proteína RET con una o más mutaciones puntuales, o una versión empalmada alternativa de un mARN de RET que da como resultado una proteína RET que tiene una eliminación de al menos un aminoácido en la proteína RET en comparación con la proteína RET de tipo silvestre) o una amplificación del gen RET que da como resultado la sobreexpresión de una proteína RET o una actividad autocrina que da como resultado la sobreexpresión de un gen RET en una célula que da como resultado un aumento patogénico en la actividad de un dominio quinasa de una proteína RET (por ejemplo, un dominio quinasa constitutivamente activo de una proteína RET) en una célula. Como otro ejemplo, una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos puede ser una mutación en un gen RET que codifica

una proteína RET que es constitutivamente activa o que tiene una mayor actividad en comparación con una proteína codificada por un gen RET que no incluye la mutación. Por ejemplo, una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos puede ser el resultado de una translocación génica o cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene una primera porción de RET que incluye un dominio quinasa funcional y una segunda porción de una proteína asociada (es decir, que no es RET). En algunos ejemplos, la desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos puede ser el resultado de una translocación génica de un gen RET con otro gen no RET. Los ejemplos no limitativos de proteínas de fusión se describen en la Tabla 1. Los ejemplos no limitativos de inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET se describen en la Tabla 2. Los ejemplos adicionales de mutaciones de la proteína quinasa RET (por ejemplo, mutaciones puntuales) son mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Los ejemplos no limitativos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET se describen en las Tablas 3 y 4.

[00761] El término "tipo silvestre" describe un ácido nucleico (por ejemplo, un gen RET o un mARN de RET) o una proteína (por ejemplo, una proteína RET) que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a RET, por ejemplo, un cáncer asociado a RET (y, opcionalmente, tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a RET y/o no se cree que tenga una enfermedad asociada a RET) o se encuentra en una célula o tejido de un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a RET, por ejemplo, un cáncer asociado a RET (y, opcionalmente, tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a RET y/o no se cree que tenga una enfermedad asociada a RET).

[00762] El término "ente regulador" se refiere al ente de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos en el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitativo de un ente regulador es la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

[00763] En la presente se proporciona un método para tratar el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un

paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión. Los ejemplos no limitativos de proteínas de fusión del gen RET se describen en la Tabla 1. En algunas formas de realización, la proteína de fusión es KIF5B-RET. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más inserciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET. Los ejemplos no limitativos de inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET se describen en la Tabla 2. En algunas formas de realización, las inserciones/eliminaciones/mutaciones de la proteína quinasa RET se seleccionan del grupo que consiste en M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I se selecciona de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819.

[00764] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer (por ejemplo, el cáncer asociado a RET) es un cáncer hematológico. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer (por ejemplo, el cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o

usos descritos en la presente, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) es cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma pulmonar de células pequeñas o carcinoma pulmonar de células no pequeñas), cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células pulmonares bronquiales, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal metastásico), carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica, tumor miofibroblástico inflamatorio o cáncer de cuello uterino. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer (por ejemplo, cáncer asociado a RET) se selecciona del grupo de: leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumor bronquial, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma primario desconocido, tumores cardíacos, cáncer de cuello uterino, tipos de cáncer en niños, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer de las vías biliares, carcinoma ductal *in situ*, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de las vías biliares extrahepáticas, cáncer de ojo, cáncer de trompa de Falopio, histiocitoma fibroso óseo, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, tumor de células pilosas, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los 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 de pulmón, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno óseo, osteocarcinoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso

metastásico, carcinoma de tracto de línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, leucemia mieloide, mieloma múltiple, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de cavidad nasal y de seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer la cavidad oral, cáncer de labio, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromositoma, cáncer de hipófisis, neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer por embarazo y de mama, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso, cáncer de estómago, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, cáncer tímico y de timoma, 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 de vagina, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

[00765] En algunas formas de realización, un cáncer hematológico (por ejemplo, tipos de cáncer hematológicos que son tipos de cáncer asociados a RET) se selecciona del grupo que consiste en leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada linfoma de Hodgkin) y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda no diferenciada (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de linfocitos T del adulto, AML con mielodisplasia trilineal (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD) y mieloma múltiple (MM). Los ejemplos adicionales de tipos de cáncer hematológicos incluyen trastornos mieloproliferativos (MPD) tales como policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE) y mielofibrosis primaria idiopática (IMF/IPF/PMF). En una forma de realización, el cáncer hematológico (por ejemplo, el

cáncer hematológico que es un cáncer asociado a RET) es AML o CMML.

[00766] En algunas formas de realización, el cáncer (por ejemplo, el cáncer asociado a RET) es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos (por ejemplo, tumores sólidos que son tipos de cáncer asociados a RET) incluyen, por ejemplo, cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma medular de tiroides), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas), cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, 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.

[00767] En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, 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 (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello uterino.

[00768] En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano.

[00769] Los compuestos de la Fórmula I y las sales y solvatos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico también son útiles para tratar un cáncer asociado a RET.

[00770] Por consiguiente, también se proporciona en la presente un método para tratar a un paciente diagnosticado con o identificado como que padece un cáncer asociado a RET, por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer asociados a RET de ejemplo descritos en la presente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[00771] La desregulación de una quinasa RET, un gen RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos puede contribuir a la tumorigénesis. Por ejemplo, una desregulación de una quinasa RET, un gen RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos puede ser una translocación, sobreexpresión, activación, amplificación o mutación de una quinasa RET, un gen RET o un dominio quinasa RET. La translocación puede incluir translocaciones que involucran el dominio quinasa RET, las mutaciones pueden incluir mutaciones que

involucran el sitio de unión al ligando RET y la amplificación puede ser de un gen RET. Otras desregulaciones pueden incluir variantes de empalme de mARN de RET y señalización autocrina/paracrina de RET, que también puede contribuir a la tumorigénesis.

[00772] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye la sobreexpresión de la quinasa RET de tipo silvestre (por ejemplo, que conlleva a la activación autocrina). En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye la sobreexpresión, activación, amplificación o mutación en un segmento cromosómico que comprende el gen RET o una parte de este, lo que incluye, por ejemplo, la porción del dominio quinasa o una parte capaz de exhibir la actividad de la quinasa.

[00773] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye una o más inversiones o translocaciones cromosómicas que dan como resultado la fusión del gen RET. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, es el resultado de translocaciones genéticas en las que la proteína expresada es una proteína de fusión que contiene residuos de una proteína asociada no RET e incluye un mínimo de un dominio quinasa RET funcional.

[00774] Los ejemplos no limitativos de proteínas de fusión RET se muestran en la **Tabla 1.**

[00775] Tabla 1. Tipos de cáncer y componentes de fusión RET de ejemplo

Componente de fusión	Tipos de cáncer asociados a RET de ejemplo no limitativos
BCR	Leucemia mielomonocítica crónica (CMML)
CLIP1	Adenocarcinoma
KIF5B	NSCLC, cáncer de ovario, neoplasias spitzoides; adenocarcinoma pulmonar[3, 4, 14, 28]; carcinomas adenoescamosos[15]
CCDC6 (también denominado PTC1, D10S170 o H4)	NSCLC, cáncer de colon, cáncer papilar de tiroides; adenocarcinomas; adenocarcinoma pulmonar; cáncer colorrectal metastásico[5]; carcinomas adenoescamosos[15], cáncer de mama[30]

Componente de fusión	Tipos de cáncer asociados a RET de ejemplo no limitativos
PTC1ex9 (una novedosa redisposición de CCDC6)	Cáncer papilar de tiroides metastásico[2]
NCOA4 (también denominado PTC3, ELE1 y RFG)	Cáncer papilar de tiroides[21], NSCLC, cáncer de colon, cáncer de glándulas salivales, cáncer colorrectal metastásico[5]; adenocarcinoma pulmonar[15]; carcinomas adenoescamosos[15], variante esclerosante difusa del 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)	NSCLC, cáncer papilar de tiroides
ERC1 (también denominado ELKS)	Cáncer papilar de tiroides, cáncer de mama
FGFR1OP	CMML, 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
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 pulmonar[8, 12]
TRIM27 (también denominado RFP)	Cáncer papilar de tiroides
AKAP13	Cáncer papilar de tiroides
FKBP15	Cáncer papilar de tiroides
SPECC1L	Cáncer papilar de tiroides; Carcinoma de la glándula tiroides
TBL1XR1	Cáncer papilar de tiroides; Carcinoma de la glándula tiroides
CEP55	Cáncer gástrico difuso[7]
CUX1	Adenocarcinoma pulmonar
ACBD5	Carcinoma papilar de tiroides
MYH13	Carcinoma medular de tiroides[1]
No caracterizado	Tumor miofibroblástico inflamatorio[6]

Componente de fusión	Tipos de cáncer asociados a RET de ejemplo no limitativos
PIBF1	Carcinoma de células pulmonares bronquiales[9]
KIAA1217 (también denominado SKT)	Cáncer papilar de tiroides[10, 13] Adenocarcinoma pulmonar[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[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 pulmonar[19]
MYH10	Miofibromatosis infantil[20]
HTIF1	Varios[22]
TIF1G	Varios[22]
H4L	Varios[22]
PTC4 (una novedosa redisposición de NCO4/ELE1)	Cáncer papilar de tiroides[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	Carcinoma papilar de tiroides[25]
AFAP1L2	Carcinoma papilar de tiroides[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	Carcinoma papilar de tiroides[25]
EML4	Cáncer papilar de tiroides[26]
PARD3	NSCLC[27]
UVELD	Cáncer papilar de tiroides[29]
RASGEF1A	Cáncer de mama[30]
TEL	*In vitro*[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]

[1] Grubbs *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:788-793, 2015.

[2] Halkova *et al.*, *Human Pathology* 46:1962-1969, 2015.

[3] Patente estadounidense N.° 9.297.011

[4] Patente estadounidense N.° 9.216.172

[5] Le Rolle *et al.*, *Oncotarget*. 6(30):28929-37, 2015.

[6] Antonescu *et al.*, *Am J Surg Pathol.* 39(7):957-67, 2015.

[7] Publicación de solicitud de patente estadounidense N.° 2015/0177246.

[8] Publicación de solicitud de patente estadounidense N.° 2015/0057335.

[9] Publicación de solicitud de patente japonesa N.° 2015/109806A.

[10] Publicación de solicitud de patente china N.° 105255927A.

[11] Fang, *et al. Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.

[12] Publicación de solicitud de patente europea N.° EP3037547A1.

[13] Lee *et al.*, *Oncotarget*. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, publicado electrónicamente antes de la impresión, 2016.

[14] Saito *et al.*, *Cancer Science* 107:713-720, 2016.

[15] Pirker *et al.*, *Transl. Lung Cancer Res.* 4(6):797-800, 2015.

[16] Joung *et al.*, *Histopathology* 69(1):45-53, 2016.

[17] Publicación de solicitud de patente PCT N.° WO 2016/141169.

[18] Klugbauer *et al., Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.

[19] Bastien *et al.*, *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, Resumen N.°: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.

[20] Rosenzweig *et al.*, *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.

[21] Su *et al.*, *PLoS One*, 11(111): e0165596, 2016.

[22] Patente estadounidense N.° 9.487.491.

[23] Fugazzola *et al.*, *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.

[24] Velcheti *et al.*, *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.

[25] Iyama *et al.*, *Thyroid*, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.

[26] Demeure *et al.*, *World J Surg.*. 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.

[27] Sabari *et al.*, *Oncoscience*, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.

[28] Publicación de solicitud de patente estadounidense N.° 2017/0014413.

[29] Lu *et al.*, *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [publicación electrónica antes de la impresión], 2017.

[30] Hirshfield *et al.*, *Cancer Research*, (febrero de 2017) Vol. 77, N.° 4, Sup. 1 Resumen N.°: P3-07-02. Información del encuentro: *39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium* (39° Simposio anual de cáncer de mama de CTRC-AACR en San Antonio). San Antonio, TX, Estados Unidos. 06 de diciembre de 2016-10 de diciembre de 2016.

[31] Morgensztern *et al.*, *Journal of Thoracic Oncology*, (January 2017) Vol. 12, N.° 1, Sup. 1, págs. S717-S718, Resumen N.°: P1.07-035, Información del encuentro: *17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer* (17° Conferencia Mundial de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de

Pulmón), IASLC 2016. Viena, Austria. 04 de diciembre de 2016.

[32] Dogan *et al.*, *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Sup. 1, págs. 323A. Resumen N.°: 1298, Información del encuentro: *106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology* (106° Reunión anual de la Academia de Patología de Canadá y de los Estados Unidos), USCAP 2017. San Antonio, TX, Estados Unidos.

[33] Dogan *et al.*, MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Sup. [2], págs. 323A-323A. MA 1298, 2017.

[34] Publicación de solicitud de patente PCT N.° WO 2017/146116.

[35] Publicación de solicitud de patente PCT N.° WO 2017/122815.

[36] Reeser *et al.*, *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

[37] Lu *et al.*, *Oncotarget*, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

[38] Ibrahimpasic *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

[39] Kloosterman *et al.*, *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

[00776] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye una o más eliminaciones (por ejemplo, eliminación de un aminoácido en la posición 4), inserciones o mutaciones puntuales en una quinasa RET. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye una eliminación de uno o más residuos de la quinasa RET, lo que da como resultado una actividad constitutiva del dominio quinasa RET.

[00777] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye al menos una mutación puntual en un gen RET que da como resultado la producción de una quinasa RET que tiene una o más sustituciones, inserciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la quinasa RET de tipo silvestre (véase, por ejemplo, las mutaciones puntuales enumeradas en la **Tabla 2**).

[00778] Tabla 2. Activación de las inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 2
Posición del aminoácido 3

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 4
Posición del aminoácido 5
Posición del aminoácido 6
Posición del aminoácido 7
Posición del aminoácido 8
Posición del aminoácido 11
Posición del aminoácido 12
Posición del aminoácido 13
Posición del aminoácido 20
Posición del aminoácido 32 (por ejemplo, S32L)
Posición del aminoácido 34 (por ejemplo, D34S)
Posición del aminoácido 40 (por ejemplo, L40P)
Posición del aminoácido 56 (por ejemplo, L56M)[30]
Posición del aminoácido 64 (por ejemplo, P64L)
Posición del aminoácido 67 (por ejemplo, R67H)
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, R114H)
Posición del aminoácido 136 (por ejemplo, ácido glutámico para detener el codón)
Posición del aminoácido 145 (por ejemplo, V145G)
Posición del aminoácido 180 (por ejemplo, arginina para detener el codón)
Posición del aminoácido 200
Posición del aminoácido 292 (por ejemplo, V292M)
Posición del aminoácido 294
Posición del aminoácido 321 (por ejemplo, G321R)
Posición del aminoácido 330 (por ejemplo, R330Q)
Posición del aminoácido 338 (por ejemplo, T338I)
Posición del aminoácido 360 (por ejemplo, R360W)
Posiciones de aminoácidos 373 (por ejemplo, alanina para el desplazamiento)
Posición del aminoácido 393 (por ejemplo, F393L)
Posición del aminoácido 423 (por ejemplo, G423R)[27]
Posición del aminoácido 432
Posición del aminoácido 446 (por ejemplo, G446R)[28]
Δ Residuos de aminoácidos 505-506 (eliminación de la línea germinal en marco de 6 pares de bases en el exón 7)[3]
Posición del aminoácido 510 (por ejemplo, A510V)
Posición del aminoácido 511 (por ejemplo, E511K)
Posición del aminoácido 513 (por ejemplo, G513D)[7*]
Posición del aminoácido 515 (por ejemplo, C515S, C515W[4])
Posición del aminoácido 525 (por ejemplo, R525W)[7*]
Posición del aminoácido 531 (por ejemplo, C531R o duplicación de 9 pares de bases[2])
Posición del aminoácido 532 (por ejemplo, duplicación)[2]
Posición del aminoácido 533 (por ejemplo, G533C, G533S)
Posición del aminoácido 550 (por ejemplo, G550E)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 591 (por ejemplo, V591I)
Posición del aminoácido 593 (por ejemplo, G593E)
Posición del aminoácido 595 (por ejemplo, E595D y E595A)[18]
Posición del aminoácido 600 (por ejemplo, R600Q)
Posición del aminoácido 602 (por ejemplo, I602V)[6]
Posición del aminoácido 603 (por ejemplo, K603Q, K603E[2])
Posición del aminoácido 606 (por ejemplo, Y606C)
Posición del aminoácido 609 (por ejemplo, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C690C[32])
Posición del aminoácido 611 (por ejemplo, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Posición del aminoácido 616 (por ejemplo, E616Q)[23]
Posición del aminoácido 618 (por ejemplo, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Posición del aminoácido 619 (por ejemplo, F619F)
Posición del aminoácido 620 (por ejemplo, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Posición del aminoácido 623 (por ejemplo, E623K)
Posición del aminoácido 624 (por ejemplo, D624N)
Posición del aminoácido 630 (por ejemplo, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Posición del aminoácido 631 (por ejemplo, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Posición del aminoácido 632 (por ejemplo, E632K, E632G[5, 11])
Δ Residuos de aminoácidos 632-633 (eliminación de la línea germinal en marco de un par de 6 bases en el exón 11)[9]
Posición del aminoácido 633 (por ejemplo, duplicación de 9 pares de bases[2])
Posición del aminoácido 634 (por ejemplo, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A o C634T, o una inserción ELCR[2], o una duplicación de 12 pares de bases[2]) (por ejemplo, lo que causa MTC)
Posición del aminoácido 635 (por ejemplo, R635G)
Posición del aminoácido 636 (por ejemplo, T636P[2], T636M[4])
Posición del aminoácido 640 (por ejemplo, A640G)
Posición del aminoácido 641 (por ejemplo, A641S, A641T[8])
Posición del aminoácido 648 (por ejemplo, V648I)
Posición del aminoácido 649 (por ejemplo, S649L)[28]
Posición del aminoácido 664 (por ejemplo, A664D)
Posición del aminoácido 665 (por ejemplo, H665Q)
Posición del aminoácido 666 (por ejemplo, K666E, K666M, K666N, K666R)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 675 (T675T, cambio de nucleótido silencioso)[18]
Posición del aminoácido 686 (por ejemplo, S686N)
Posición del aminoácido 689 (por ejemplo, S689T)[18]
Posición del aminoácido 691 (por ejemplo, G691S)
Posición del aminoácido 694 (por ejemplo, R694Q)
Posición del aminoácido 700 (por ejemplo, M700L)
Posición del aminoácido 706 (por ejemplo, V706M, V706A)
Variante de empalme de la posición del aminoácido 713 (por ejemplo, E713K)[6]
Posición del aminoácido 732 (por ejemplo, E732K)[20]
Posición del aminoácido 736 (por ejemplo, G736R)[6]
Posición del aminoácido 748 (por ejemplo, G748C)
Posición del aminoácido 750 (por ejemplo, A750P)
Posición del aminoácido 765 (por ejemplo, S765P)
Posición del aminoácido 766 (por ejemplo, P766S, P766M[6])
Posición del aminoácido 768 (por ejemplo, E768Q, E768D)
Posición del aminoácido 769 (por ejemplo, L769L)
Posición del aminoácido 770 (por ejemplo, R770Q)
Posición del aminoácido 771 (por ejemplo, D771N)
Posición del aminoácido 777 (por ejemplo, N777S)
Posición del aminoácido 778 (por ejemplo, V778I)
Posición del aminoácido 781 (por ejemplo, Q781R)
Posición del aminoácido 788 (por ejemplo, I788I[32])
Posición del aminoácido 790 (por ejemplo, L790F)
Posición del aminoácido 791 (por ejemplo, Y791F, Y791N[24])
Posición del aminoácido 802
Posición del aminoácido 804 (por ejemplo, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (por ejemplo, lo que causa MTC)
Posición del aminoácido 805 (por ejemplo, E805K)
Posición del aminoácido 804/805 (por ejemplo, V804M/E805K)[17]
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Posición del aminoácido 810 (por ejemplo, G810R[12], G810S[12], G810A[13])
Posición del aminoácido 818 (por ejemplo, E818K)
Posición del aminoácido 819 (por ejemplo, S819I)
Posición del aminoácido 823 (por ejemplo, G823E)
Posición del aminoácido 826 (por ejemplo, Y826M, Y826S)[10]
Posición del aminoácido 833 (por ejemplo, R833C)
Posición del aminoácido 836 (por ejemplo, S836S)[19]

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 841 (por ejemplo, P841L, P841P)
Posición del aminoácido 843 (por ejemplo, E843D)
Posición del aminoácido 844 (por ejemplo, R844W, R844Q, R844L)
Posición del aminoácido 848 (por ejemplo, M848T)
Posición del aminoácido 852 (por ejemplo, I852M)
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, L865V)[12]
Posición del aminoácido 870 (por ejemplo, L870F)[12]
Posición del aminoácido 873 (por ejemplo, R873W)
Posición del aminoácido 876 (por ejemplo, A876V)
Posición del aminoácido 881 (por ejemplo, L881V)
Posición del aminoácido 882
Posición del aminoácido 883 (por ejemplo, A883F, A883S, A883T)
Posición del aminoácido 884 (por ejemplo, E884K)
Posición del aminoácido 886 (por ejemplo, R886W)
Posición del aminoácido 891 (por ejemplo, S891A, S891S[32])
Posición del aminoácido 897 (por ejemplo, R897Q)
Posición del aminoácido 898 (por ejemplo, D898V)
Posición del aminoácido 900 (por ejemplo, Y900F)[22]
Posición del aminoácido 901 (por ejemplo, E901K)
Posición del aminoácido 904 (por ejemplo, S904F, S904S, S904C[2])
Posición del aminoácido 905 (por ejemplo, Y905F)[22]
Posición del aminoácido 907 (por ejemplo, K907E, K907M)
Posición del aminoácido 908 (por ejemplo, R908K)
Posición del aminoácido 911 (por ejemplo, G911D)
Posición del aminoácido 912 (por ejemplo, R912P, R912Q)
Posición del aminoácido 918 (por ejemplo, M918T[2], M918V, M918L[6]) (por ejemplo, lo que causa MTC)
Posición del aminoácido 919 (por ejemplo, A919V)
Posición del aminoácido 921 (por ejemplo, E921K)
Posición del aminoácido 922 (por ejemplo, S922P, S922Y)
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, T930M)
Posición del aminoácido 961 (por ejemplo, F961L)
Posición del aminoácido 972 (por ejemplo, R972G)
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, Y981F)[22]
Posición del aminoácido 982 (por ejemplo, R982C)
Posición del aminoácido 1009 (por ejemplo, M1009V)
Posición del aminoácido 1015 (por ejemplo, Y1015F)[22]
Posición del aminoácido 1017 (por ejemplo, D1017N)
Posición del aminoácido 1041 (por ejemplo, V1041G)
Posición del aminoácido 1064 (por ejemplo, M1064T)
Posición del aminoácido 1096 (por ejemplo, Y1096F)[21]
RET+3[1]

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
(Eliminación en marco en los exones 6 y 11)[25]
(Eliminación en marco de 3 pares de bases en el exón 15)[26]
Posición del nucleótido 2136+2 (por ejemplo, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
Posiciones de aminoácidos 791 y 852 (por ejemplo, Y791F + I852M)[31]
Posiciones de aminoácidos 634 y 852 (por ejemplo, C634R + I852M)[31]

[1] Publicación de solicitud de patente estadounidense N.° 2014/0272951.

[2] Krampitz *et al.*, *Cancer* 120:1920-1931, 2014.

[3] Latteyer, *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(3):1016-22, 2016.

[4] Silva, *et al.* Endocrine 49.2:366-372, 2015.

[5] Scollo, *et al.*, *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.

[6] Jovanovic, *et al.*, *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.

[7] Qi, *et al.*, *Oncotarget.* 6(32):33993-4003, 2015. *R525W y G513D parecen actuar en combinación con S891A para mejorar la actividad oncogénica.

[8] Kim, *et al.* ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.

[9] Cecchirini, *et al. Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.

[10] Karrasch, *et al. Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.

[11] Scollo *et al.*, *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.

[12] Publicación de solicitud de patente PCT N.° WO 2016/127074.

[13] Huang *et al.*, Mol. Cancer Ther., 5 de agosto de 2016. pii: molcanther.0258.2016. [Publicación electrónica antes de la impresión]

[14] Carlomagno, *et al.*, *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

[15] Yoon *et al.*, *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

[16] Patente estadounidense N.° 8.629.135.

[17] Cranston, *et al.*, *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[18] Kheiroddin *et al.*, *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.

[19] Ceolin *et al.*, PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.

[20] Nadezda *et al.*, Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[21] Liu *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.

[22] Kato *et al.*, *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.

[23] Grey *et al.*, *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.

[24] De Almeida *et al.*, *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, N.° 2, Sup. Suplemento 1. Resumen N.°: SUN-068; *98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society* (98° Exposición y Encuentro Anual de la Sociedad Endocrina), ENDO 2016. Boston, MA, EE.UU. 01 de abril de 2016-04 de abril de 2016.

[25] Vanden *et al.*, *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, Sup. Suplemento 6. Número Abstracto: 427PD; *41st European Society for Medical Oncology Congress* (41° Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica), ESMP 2016. Copenhague, Dinamarca. 07 de octubre de 2016-11 de octubre de 2016.

[26] Romei *et al.*, *European Thyroid Journal* (agosto de 2016) Vol. 5, Sup. Suplemento 1, págs 75; *39th Annual Meeting of the European Thyroid Association* (39° Reunión Anual de la Asociación Europea de Tiroides), ETA 2016. Copenhague, Dinamarca. 03 de septiembre de 2016-06 de septiembre de 2016.

[27] Lee *et al.*, *Oncotarget*, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

[28] Zhang *et al.*, *Laboratory Investigation*, (febrero de 2017) Vol. 97, Sup. 1, págs. 209A. Resumen N.°: 840, Información del encuentro: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology (106° Reunión anual de la Academia de Patología de Canadá y de los Estados Unidos), USCAP 2017. San Antonio, TX, Estados Unidos.

[29] Borecka *et al.*, *European Journal of Cancer*, (julio de 2016) Vol. 61, N.° 1, págs. S26, resumen N.°: 162, Información del encuentro: *24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research* (24° Congreso Bienal de la Asociación Europea para la Investigación del Cáncer), EACR 2016. Mánchester, Reino Unido.

[30] Corsello *et al.*, *Endocrine Reviews*, (junio de 2014) vol. 35, N.° 3, supl. S, págs. SUN-0322, Información del encuentro: *96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society* (96° Exposición y Encuentro Anual de la Sociedad Endocrina), Chicago, IL, EE. UU., 21-24 de junio de 2014.

[31] Gazizova *et al.*, *Endocrine Reviews*, (junio de 2014) vol. 35, N.° 3, supl. S, págs. SAT-0304, Información del encuentro: *96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society* (96° Exposición y Encuentro Anual de la Sociedad Endocrina), Chicago, IL, EE. UU., 21-24 de junio de 2014.

[32] Sromek *et al.*, *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

[00779] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye al menos una mutación puntual en un gen RET que da como resultado la producción de una quinasa RET que tiene una o más sustituciones, inserciones o eliminaciones de

aminoácidos en comparación con la quinasa RET de tipo silvestre (véase, por ejemplo, las mutaciones puntuales enumeradas en la **Tabla 2a**).

[00780] Activación de ejemplo de las inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET

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

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 611 (por ejemplo, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Posición del aminoácido 616 (por ejemplo, E616Q)
Posición del aminoácido 618 (por ejemplo, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Posición del aminoácido 620 (por ejemplo, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Posición del aminoácido 623 (por ejemplo, E623K)
Posición del aminoácido 624 (por ejemplo, D624N)
Posición del aminoácido 630 (por ejemplo, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Posición del aminoácido 631 (por ejemplo, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Posición del aminoácido 632 (por ejemplo, E632K, E632G)
Δ Residuos de aminoácidos 632-633 (eliminación de la línea germinal en marco de 6 pares de bases en el exón 11)
Posición del aminoácido 633 (por ejemplo, duplicación de 9 pares de bases)
Posición del aminoácido 634 (por ejemplo, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A o C634T, o una inserción ELCR, o una duplicación de 12 pares de bases) (por ejemplo, lo que causa MTC)
Posición del aminoácido 635 (por ejemplo, R635G)
Posición del aminoácido 636 (por ejemplo, T636P, T636M)
Posición del aminoácido 640 (por ejemplo, A640G)
Posición del aminoácido 641 (por ejemplo, A641S, A641T)
Posición del aminoácido 648 (por ejemplo, V648I)
Posición del aminoácido 649 (por ejemplo, S649L)
Posición del aminoácido 664 (por ejemplo, A664D)
Posición del aminoácido 665 (por ejemplo, H665Q)
Posición del aminoácido 666 (por ejemplo, K666E, K666M, K666N, K666R)
Posición del aminoácido 686 (por ejemplo, S686N)
Posición del aminoácido 689 (por ejemplo, S689T)
Posición del aminoácido 691 (por ejemplo, G691S)
Posición del aminoácido 694 (por ejemplo, R694Q)
Posición del aminoácido 700 (por ejemplo, M700L)
Posición del aminoácido 706 (por ejemplo, V706M, V706A)
Variante de empalme de la posición del aminoácido 713 (por ejemplo, E713K)
Posición del aminoácido 732 (por ejemplo, E732K)
Posición del aminoácido 736 (por ejemplo, G736R)
Posición del aminoácido 748 (por ejemplo, G748C)
Posición del aminoácido 750 (por ejemplo, A750P)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 765 (por ejemplo, S765P)
Posición del aminoácido 766 (por ejemplo, P766S, P766M)
Posición del aminoácido 768 (por ejemplo, E768Q, E768D)
Posición del aminoácido 769 (por ejemplo, L769L)
Posición del aminoácido 770 (por ejemplo, R770Q)
Posición del aminoácido 771 (por ejemplo, D771N)
Posición del aminoácido 777 (por ejemplo, N777S)
Posición del aminoácido 778 (por ejemplo, V778I)
Posición del aminoácido 781 (por ejemplo, Q781R)
Posición del aminoácido 790 (por ejemplo, L790F)
Posición del aminoácido 791 (por ejemplo, Y791F, Y791N)
Posición del aminoácido 802
Posición del aminoácido 804 (por ejemplo, V804L, V804M, V804E) (por ejemplo, lo que causa MTC)
Posición del aminoácido 805 (por ejemplo, E805K)
Posición del aminoácido 804/805 (por ejemplo, V804M/E805K)
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Posición del aminoácido 810 (por ejemplo, G810R, G810S, G810A)
Posición del aminoácido 818 (por ejemplo, E818K)
Posición del aminoácido 819 (por ejemplo, S819I)
Posición del aminoácido 823 (por ejemplo, G823E)
Posición del aminoácido 826 (por ejemplo, Y826M, Y826S)
Posición del aminoácido 833 (por ejemplo, R833C)
Posición del aminoácido 836 (por ejemplo, S836S)
Posición del aminoácido 841 (por ejemplo, P841L, P841P)
Posición del aminoácido 843 (por ejemplo, E843D)
Posición del aminoácido 844 (por ejemplo, R844W, R844Q, R844L)
Posición del aminoácido 848 (por ejemplo, M848T)
Posición del aminoácido 852 (por ejemplo, I852M)
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, L865V)
Posición del aminoácido 870 (por ejemplo, L870F)
Posición del aminoácido 873 (por ejemplo, R873W)
Posición del aminoácido 876 (por ejemplo, A876V)
Posición del aminoácido 881 (por ejemplo, L881V)
Posición del aminoácido 882
Posición del aminoácido 883 (por ejemplo, A883F, A883S, A883T)
Posición del aminoácido 884 (por ejemplo, E884K)
Posición del aminoácido 886 (por ejemplo, R886W)
Posición de aminoácido 891 (por ejemplo, S891A)
Posición del aminoácido 897 (por ejemplo, R897Q)

Mutaciones puntuales de RET de ejemplo
Posición del aminoácido 898 (por ejemplo, D898V)
Posición de aminoácido 900 (por ejemplo, Y900F)
Posición del aminoácido 901 (por ejemplo, E901K)
Posición del aminoácido 904 (por ejemplo, S904F, S904S, S904C)
Posición del aminoácido 907 (por ejemplo, K907E, K907M)
Posición del aminoácido 908 (por ejemplo, R908K)
Posición del aminoácido 911 (por ejemplo, G911D)
Posición del aminoácido 912 (por ejemplo, R912P, R912Q)
Posición de aminoácido 918 (por ejemplo, M918T, M918V, M918L) (por ejemplo, lo que causa MTC)
Posición del aminoácido 919 (por ejemplo, A919V)
Posición del aminoácido 921 (por ejemplo, E921K)
Posición del aminoácido 922 (por ejemplo, S922P, S922Y)
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, T930M)
Posición del aminoácido 961 (por ejemplo, F961L)
Posición del aminoácido 972 (por ejemplo, R972G)
Posición del aminoácido 982 (por ejemplo, R982C)
Posición del aminoácido 1009 (por ejemplo, M1009V)
Posición del aminoácido 1015 (por ejemplo, Y1015F)
Posición del aminoácido 1017 (por ejemplo, D1017N)
Posición del aminoácido 1041 (por ejemplo, V1041G)
Posición del aminoácido 1064 (por ejemplo, M1064T)
Posición del aminoácido 1096 (por ejemplo, Y1096F)
RET+3
(Eliminación en marco en los exones 6 y 11)
(Eliminación en marco de 3 pares de bases en el exón 15)

[00781] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye una variación de empalme en un mARN de RET que da como resultado una proteína expresada que es una variante alternativamente empalmada de RET que tiene al menos un residuo eliminado (en comparación con la quinasa RET de tipo silvestre) que da como resultado una actividad constitutiva de un dominio quinasa RET.

[00782] Como se define en la presente, un "inhibidor de la quinasa RET" incluye cualquier compuesto que exhibe actividad de inhibición de RET. En algunas formas de realización, un inhibidor de la quinasa RET es selectivo para una quinasa RET. Los inhibidores de la quinasa RET de ejemplo pueden exhibir actividad de inhibición (IC_{50}) contra una quinasa RET de menos de alrededor de 1000 nM, menos de alrededor de 500 nM, menos de alrededor de 200 nM, menos de alrededor de 100 nM, menos de

alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM o menos de alrededor de 1 nM según se mide en un ensayo como se describe en la presente. En algunas formas de realización, un inhibidor de la quinasa RET puede exhibir actividad de inhibición (IC_{50}) contra una quinasa RET de menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, menos de alrededor de 5 nM o menos de alrededor de 1 nM según se mide en un ensayo según lo dispuesto en la presente.

[00783] Como se usa en la presente, un "primer inhibidor de la quinasa RET" o "primer inhibidor de RET" es un inhibidor de la quinasa RET como se define en la presente, pero que no incluye un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se define en la presente. Como se usa en la presente, un "segundo inhibidor de la quinasa RET" o un "segundo inhibidor de RET" es un inhibidor de la quinasa RET como se define en la presente, pero que no incluye un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se define en la presente. Cuando tanto un primer como un segundo inhibidor de RET están presentes en un método proporcionado en la presente, el primer y el segundo inhibidor de la quinasa RET son diferentes.

[00784] En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye al menos una mutación puntual en un gen RET que da como resultado la producción de una quinasa RET que tiene una o más sustituciones o inserciones o eliminaciones de aminoácidos en un gen RET que da como resultado la producción de una quinasa RET que tiene uno o más aminoácidos insertados o eliminados, en comparación con la quinasa RET de tipo silvestre. En algunos casos, la quinasa RET resultante es más resistente a la inhibición de su actividad de la fosfotransferasa por uno o más primeros inhibidores de la quinasa RET, en comparación con una quinasa RET de tipo silvestre o una quinasa RET que no incluye la misma mutación. Dichas mutaciones, opcionalmente, no disminuyen la sensibilidad de la célula cancerosa o tumor que tiene la quinasa RET al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico (por ejemplo, en comparación con una célula cancerosa o un tumor que no incluye la mutación de resistencia a inhibidores de RET particular). En tales formas de realización, una mutación de resistencia a inhibidores de RET puede dar como resultado una quinasa RET que tiene uno o más de una V_{max} aumentada, un K_m disminuido para ATP y un K_D aumentado para un primer inhibidor de la quinasa RET, cuando está en presencia de

un primer inhibidor de la quinasa RET, en comparación con una quinasa RET de tipo silvestre o una quinasa RET que no tiene la misma mutación en presencia del mismo primer inhibidor de la quinasa RET.

[00785] En otras formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye al menos una mutación puntual en un gen RET que da como resultado la producción de una quinasa RET que tiene una o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la quinasa RET de tipo silvestre, y que tiene mayor resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en comparación con una quinasa RET de tipo silvestre o una quinasa RET que no incluye la misma mutación. En tales formas de realización, una mutación de resistencia a inhibidores de RET puede dar como resultado una quinasa RET que tiene uno o más de una V_{max} aumentada, un K_m disminuido y un K_D disminuido en presencia de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en comparación con una quinasa RET de tipo silvestre o una quinasa RET que no tiene la misma mutación en presencia del mismo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00786] Los ejemplos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir, por ejemplo, mutaciones puntuales, inserciones o eliminaciones en y cerca del sitio de fijación a ATP en la estructura terciaria de la quinasa RET, incluidos, entre otros, residuo *gatekeeper*, residuos del bucle P, residuos en o cerca del motivo DFG y residuos de aminoácidos del frente del solvente con hendidura de ATP. Los ejemplos adicionales de estos tipos de mutaciones incluyen cambios en los residuos que pueden afectar la actividad enzimática y/o la fijación del fármaco, incluidos, entre otros, residuos en el bucle de activación, residuos cerca de o que interactúan con el bucle de activación, residuos que contribuyen a las conformaciones de enzimas activas o inactivas, cambios que incluyen mutaciones, eliminaciones e inserciones en el bucle que procede la hélice C y en la hélice C. Los residuos específicos o las regiones de residuos que pueden cambiarse (y que son mutaciones de resistencia a inhibidores de RET) incluyen, entre otros, los enumerados en la Tabla 3 en función de la secuencia de la proteína RET humana de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 1). En la Tabla 4 se muestran ejemplos adicionales de posiciones de mutación de resistencia a inhibidores de RET. Los cambios en estos residuos pueden incluir cambios de aminoácidos simples o múltiples, inserciones dentro de o que flanquean

las secuencias y eliminaciones dentro de o que flanquean las secuencias.

[00787] Secuencia de ejemplo de la proteína RET humana madura (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

[00788] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I y las sales y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles para tratar a pacientes que desarrollan tipos de cáncer con mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, que dan como resultado una mayor resistencia a un primer inhibidor de RET, por ejemplo, una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E, y/o una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en las Tablas 3 y 4) mediante dosificación en combinación o como tratamiento de seguimiento a tratamientos farmacológicos existentes (por ejemplo, otros inhibidores de la quinasa RET; por ejemplo, el primero

y/o segundo inhibidor de la quinasa RET). El primer y segundo inhibidor de la quinasa RET de ejemplo se describen en la presente. En algunas formas de realización, se puede seleccionar un primer o segundo inhibidor de la quinasa RET del grupo que consiste en cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667 y BLU6864.

[00789] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula I o las sales y solvatos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles para tratar un cáncer que se ha identificado como que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (que dan como resultado una mayor resistencia a un primer o segundo inhibidor de RET, por ejemplo, una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E). Los ejemplos no limitativos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET se enumeran en las Tablas 3 y 4.

[00790] Tabla 3. Mutaciones de resistencia a inhibidores de RET

Mutaciones de resistencia a RET de ejemplo
Posición del aminoácido 732 (por ejemplo, E732K)[7]
Posición del aminoácido 788 (por ejemplo, I788N)[8]
Posición del aminoácido 804 (por ejemplo, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Posición del aminoácido 804/805 (por ejemplo, V804M/E805K)[3]
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Posición del aminoácido 810 (por ejemplo, G810A[5], G810R[6], G810S[6])
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, L865V[6])
Posición del aminoácido 870 (por ejemplo, L870F[6])

[1] Yoon *et al.*, *J. Med. Chem.* 59 (1): 358-73, 2016.

[2] Patente estadounidense N.° 8.629.135.

[3] Cranston, *et al.*, *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[4] Carlomagno, *et al.*, *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

[5] Huang *et al.*, Mol. Cancer Ther., 5 de agosto de 2016. pii: molcanther.0258.2016. [Publicación electrónica antes de la impresión]

[6] Publicación de solicitud de patente PCT N.° WO 2016/127074.

[7] Nadezda *et al.*, Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[8] Plenker *et al.*, *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

[00791] Tabla 4. Posiciones de aminoácidos de ejemplo adicionales de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET

Aminoácido y Posición de RET	**Mutación de ejemplo**	**Fundamentos de la resistencia mecanística**
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
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

[00792] La función oncogénica de RET se describió por primera vez en el carcinoma papilar de tiroides (PTC) (Grieco *et al.*, *Cell*, 1990, 60, 557-63), que surge de las células foliculares de la tiroides y es la neoplasia de la tiroides más común. Alrededor del 20-30% de los PTC albergan redisposiciones cromosómicas somáticas (translocaciones o inversiones) que ligan el promotor y las porciones 5' de genes no relacionados expresados de forma constitutiva al dominio de la tirosina quinasa RET (Greco *et al.*, Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), por lo que impulsa su expresión ectópica en las células de la tiroides. Hasta la fecha, se ha identificado una variedad de componentes de fusión, que proporcionan un dominio de interacción proteína/proteína que induce la dimerización de RET independiente del ligando y la actividad de quinasa constitutiva (véase, por ejemplo, la Tabla 1). La función de las redisposiciones de RET-PTC en la patogénesis de PTC se ha confirmado en ratones transgénicos (Santoro *et al.*, *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Recientemente, se identificó una inversión pericéntrica de 10,6 Mb en el cromosoma 10, donde el gen RET mapea, en alrededor del 2% de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar, lo que genera diferentes variantes del gen quimérico KIF5B-RET (Ju *et al.*, *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno *et al.*, 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi *et al.*, *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson *et al.*, 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Los transcriptos de fusión son altamente expresados, y todas las proteínas quiméricas resultantes contienen la porción terminal N de la región de hélice helicoidal KIF5B, que media la homodimerización, y todo el dominio quinasa RET. Ninguno de los pacientes con RET positivo alberga otras alteraciones oncogénicas conocidas (tales como la mutación de EGFR o K-Ras, la translocación de ALK), lo que respalda la posibilidad de que la fusión KIF5B-RET pueda ser una mutación conductora del adenocarcinoma pulmonar. El potencial oncogénico de KIF5B-RET se ha confirmado al transfectar el gen de fusión en líneas celulares cultivadas: de manera similar a lo que se ha observado con las proteínas de fusión RET-PTC, KIF5B-RET está constitutivamente fosforilado e induce la transformación NIH-3T3 y el crecimiento independiente de IL-3 de las células BA-F3. Sin embargo, se han identificado otras proteínas de fusión RET en pacientes con adenocarcinoma pulmonar, tal como la proteína de fusión CCDC6-RET, que se ha descubierto que desempeña una función clave en la proliferación de la línea celular de adenocarcinoma pulmonar humano LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876). Se ha demostrado que los inhibidores de RET son útiles en el tratamiento de los tipos de cáncer de pulmón que involucran redisposiciones de RET (Drilon, A.E. *et al. J Clin Oncol* 33, 2015 (supl; resumen

8007)). Las proteínas de fusión RET también se han identificado en pacientes con cáncer colorrectal (Song Eun-Kee, *et al. International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

[00793] Además de las redisposiciones de la secuencia de RET, el aumento de mutaciones puntuales funcionales del protooncogén RET también está impulsando eventos oncogénicos, como se muestra en el carcinoma medular de tiroides (MTC), que surge de las células parafoliculares productoras de calcitonina (de Groot, *et al.*, *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells y Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Alrededor del 25% de los MTC están asociados con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), un grupo de síndromes de cáncer hereditario que afectan a los órganos neuroendocrinos causados por mutaciones puntuales activadoras de la línea germinal de RET. En los subtipos de MEN2 (MEN2A, MEN2B y MTC/FMTC familiar), las mutaciones del gen RET tienen una fuerte correlación fenotipo-genotipo que define diferentes agresividades de MTC y manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el síndrome de MEN2A, las mutaciones involucran uno de los seis residuos de cisteína (principalmente C634) ubicados en la región extracelular rica en cisteína, lo que conlleva a la homodimerización independiente del ligando y la activación constitutiva de RET. Los pacientes desarrollan MTC a una edad temprana (inicio a los 5 a 25 años) y también pueden desarrollar feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo. La MEN2B es causada principalmente por la mutación M918T, que se encuentra en el dominio quinasa. Esta mutación activa constitutivamente RET en su estado monomérico y altera el reconocimiento del sustrato por parte de la quinasa. El síndrome de MEN2B se caracteriza por un inicio temprano (<1 año) y una forma muy agresiva de MTC, feocromocitoma (50% de los pacientes) y ganglioneuromas. En el FMTC, la única manifestación de la enfermedad es el MTC, que generalmente ocurre en una edad adulta. Se han detectado muchas mutaciones diferentes que abarcan todo el gen RET. El 75% restante de los casos de MTC son esporádicos y alrededor del 50% de ellos albergan mutaciones somáticas de RET: la mutación más frecuente es M918T que, como en MEN2B, está asociada con el fenotipo más agresivo. También se han descrito mutaciones puntuales somáticas de RET en otros tumores, tales como el cáncer colorrectal (Wood *et al.*, *Science*, 2007, 318, 1108-13) y el carcinoma pulmonar de células pequeñas (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30).

[00794] Se ha descubierto que los componentes de señalización de RET se expresan en tumores primarios de mama y que interactúan funcionalmente con la vía del receptor-cc de estrógeno en líneas celulares de tumores de mama (Boulay *et al.*,

Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho *et al.*, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), mientras que la expresión y activación de RET por parte de los ligandos de la familia GDNF podría desempeñar una función importante en la invasión perineural por parte de diferentes tipos de células cancerosas (Ito *et al.*, *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi *et al.*, Cancer, 2002, 94, 167-74).

[00795] RET también se expresa en 30-70% de los tipos de cáncer de mama invasivos, en donde la expresión es relativamente más frecuente en los tumores con receptores de estrógeno positivos (Plaza-Menacho, I., *et al.*, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., *et al.*, *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., *et al.*, *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

[00796] La identificación de las redisposiciones de RET se ha informado en un subconjunto de PDX (xenoinjerto derivado del paciente) establecido a partir de cáncer colorrectal. Aunque la frecuencia de tales eventos en pacientes con cáncer colorrectal aún no se ha definido, estos datos sugieren una función de RET como una diana en esta indicación (Gozgit *et al.*, AACR Annual Meeting 2014). Los estudios han demostrado que el promotor de RET es metilado frecuentemente en los tipos de cáncer colorrectales, y se identifican mutaciones contrasentido heterocigotas, que se prevé 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 los tipos de cáncer de colon esporádicos (Luo, Y., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., *Science*, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

[00797] Actualmente se está mostrando que un número creciente de tipos de tumores expresa niveles sustanciales de la quinasa RET de tipo silvestre que podrían tener implicaciones en la progresión y diseminación del tumor. RET se expresa en el 50-65% de los carcinomas ductales pancreáticos, y la expresión es más frecuente en los tumores metastásicos y de mayor grado (Ito, Y, et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

[00798] En neoplasias de linajes hematopoyéticos, RET se expresa en la leucemia mieloide aguda (AML) con diferenciación monocítica, así como en CMML (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). Estudios recientes han identificado redisposiciones cromosómicas raras que involucran RET en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (CMML). La CMML se asocia frecuentemente con

redisposiciones de varias tirosina quinasas, que dan como resultado la expresión de oncoproteínas citosólicas quiméricas que producen la activación de las vías de RAS (Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). En el caso de RET, las fusiones génicas que ligan RET con BCR (BCR-RET) o con el componente del oncogén del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1OP-RET) se estaban transformando en células progenitoras hematopoyéticas tempranas y podrían desplazar la maduración de estas células hacia vías monocíticas, probablemente a través del inicio de la señalización de RAS mediada por RET (Ballerini, P., et al., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

[00799] También se ha demostrado que la expresión de RET ocurre en varios otros tipos de tumores, incluidos cáncer de próstata, carcinoma pulmonar de células pequeñas, melanoma, carcinoma de células renales y tumores de cabeza y cuello (Narita, N., et al., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., et al., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523).

[00800] En el neuroblastoma, la expresión y activación de RET por parte de GFL tiene funciones en la diferenciación de las células tumorales, lo que colabora potencialmente con otros receptores de factores neurotróficos para regular de manera descendente N-Myc, cuya expresión es un marcador de mal pronóstico (Hofstra, R. M., W., et al., *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).

[00801] Se conocen inhibidores multidiana que reaccionan de manera cruzada con RET (Borrello, M.G., et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; solicitudes de patentes internacionales N.° WO 2014/141187, WO 2014/184069 y WO 2015/079251).

[00802] Por consiguiente, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente diagnosticado con (o identificado como que padece) un cáncer, que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. También se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a RET, que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmaéutica de este. En algunas formas de realización, el paciente que ha sido identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a RET a través del

uso de una prueba o ensayo aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitativos de ensayos descritos en la presente. En algunas formas de realización, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. En algunas formas de realización, 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.

[00803] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende: (a) determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado a RET; y (b) si se determina que el cáncer es un cáncer asociado a RET, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Algunas formas de realización de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia). En algunas formas de realización, el sujeto recibió previamente tratamiento con un primer inhibidor de RET o recibió previamente tratamiento con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, resección del tumor o radioterapia. En algunas formas de realización, se determina que el paciente tiene un cáncer asociado a RET a través del uso de una prueba o ensayo aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitativos de ensayos descritos en la presente. En algunas formas de realización, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. En algunas formas de realización, 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.

[00804] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente, que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera estos, y administrar (por ejemplo, administrar de manera específica o selectiva) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este al paciente al que se le determinó que tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas formas de realización de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia). En algunas formas de realización de estos métodos, el sujeto recibió previamente tratamiento con un primer inhibidor de RET o recibió previamente tratamiento con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, resección de un tumor o radioterapia. En algunas formas de realización, el paciente es un paciente del que se cree que tiene un cáncer asociado a RET, un paciente que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a RET o un paciente que tiene un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo aprobado por un ente regulador, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En la presente se describen ensayos adicionales no limitativos que se pueden usar en estos métodos. También se conocen ensayos adicionales en la técnica. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00805] También se proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable de este desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un paciente identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a RET a través de una etapa para realizar un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, identifica que el paciente tiene un cáncer asociado a RET. También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato aceptable de este desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un paciente al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET a través de

una etapa para realizar un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, identifica que el paciente tiene un cáncer asociado a RET. Algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además el registro en la historia clínica del paciente (por ejemplo, un medio legible por computadora) de que se determina que el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, a través de la realización del ensayo, y de que se le debería administrar un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo aprobado por un ente regulador, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00806] También se proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesite o un paciente identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a RET. También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un paciente identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, 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 formas de realización, un paciente es al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET a través del uso de un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente. Como se proporciona en la presente, un cáncer asociado a RET incluye los descritos en la presente y conocidos en la técnica.

[00807] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el paciente ha sido al que se le identificó y diagnosticó un cáncer con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el paciente tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen RET, una quinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el paciente puede ser un paciente con un o unos tumores que son positivos para una desregulación de un gen RET, una quinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el paciente puede ser un paciente con cuyos tumores tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se cree que el paciente tiene un cáncer asociado a RET (por ejemplo, un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET). En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión. Los ejemplos no limitativos de proteínas de fusión del gen RET se describen en la Tabla 1. En algunas formas de realización, la proteína de fusión es KIF5B-RET. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET. Los ejemplos no limitativos de inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET se describen en la Tabla 2. En algunas formas de realización, las inserciones/eliminaciones/mutaciones de la proteína quinasa RET se seleccionan del grupo que consiste en M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones

de resistencia a inhibidores de RET. Los ejemplos no limitativos de mutaciones de resistencia a inhibidores de RET se describen en las Tablas 3 y 4. En algunas formas de realización, la mutación de resistencia a inhibidores de RET es V804M. En algunas formas de realización, se determina el cáncer con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas formas de realización, el tumor que es positivo para una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es un tumor positivo para una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, se determina el tumor con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[00808] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el paciente tiene una historia clínica que indica que el paciente tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, un tumor que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET). En algunas formas de realización, la historia clínica indica que el paciente debe tratarse con uno o más de los compuestos de la Fórmula I o sales o solvatos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o composiciones proporcionadas en la presente. En algunas formas de realización, el cáncer con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, se determina el cáncer con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas formas de realización, el tumor que es positivo para una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es un tumor positivo para una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, se determina el tumor con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos mediante el uso de un ensayo o kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[00809] También se proporcionan métodos para tratar a un paciente, que

incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un paciente con una historia clínica que indica que el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente con una historia clínica que indica que el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas formas de realización de estos métodos y usos pueden incluir además: una etapa de realización de un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, y el registro de la información en el archivo clínico de un paciente (por ejemplo, un medio legible por computadora) de que se ha identificado que el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, un ensayo que utiliza secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas formas de realización, la desregulación de un gen RET, quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00810] También se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto. El método incluye realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o nivel de cualquiera de estos. El método también incluye administrar a un sujeto determinado por tener una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad de estos es un gen o translocación cromosómica que da como resultado la expresión de una proteína de fusión RET (por ejemplo, cualquiera de las proteínas de fusión RET descritas en la presente). En algunas formas de realización, la fusión de RET se puede seleccionar de una fusión KIF5B-RET y una fusión CCDC6-RET. En algunas formas de realización, la

desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es una o más mutaciones puntuales en el gen RET (por ejemplo, cualquiera de una o más mutaciones puntuales de RET descritas en la presente). La una o más mutaciones puntuales en un gen RET pueden dar como resultado, por ejemplo, la traducción de una proteína RET que tiene una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: M918T, M918V, C634W, V804L y V804M. En algunas formas de realización, la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, cualquier combinación de la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET descritas en la presente). Algunas formas de realización de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia).

[00811] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente exhiben una penetrancia cerebral y/o del sistema nervioso central (SNC). Dichos compuestos son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir una quinasa RET en el cerebro y/o en otras estructuras del SNC. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET, tal como un cáncer cerebral asociado a RET o cáncer del SNC) puede incluir la administración (por ejemplo, administración oral) del compuesto al paciente. En algunas de tales formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar un tumor cerebral primario o tumor cerebral metastásico. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar en el tratamiento de uno o más de gliomas, tales como glioblastoma (también conocido como glioblastoma multiforme), astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas y gliomas mixtos, meningiomas, meduloblastomas, gangliogliomas, schwannomas (neurilemomas) y craneofaringiomas (véase, por ejemplo, los tumores enumerados en Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (junio 2016)). En algunas formas de realización, el tumor cerebral es un tumor cerebral primario. En algunas formas de realización, el paciente ha sido tratado previamente con otro agente antineoplásico, por ejemplo, otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto que no es un compuesto de la Fórmula General I) o un inhibidor multiquinasa. En algunas formas de realización, el tumor cerebral es un tumor

cerebral metastásico. En algunas formas de realización, el paciente ha sido tratado previamente con otro agente antineoplásico, por ejemplo, otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto que no es un compuesto de la Fórmula General I) o un inhibidor multiquinasa.

[00812] También se proporcionan métodos (por ejemplo, métodos in vitro) para seleccionar un tratamiento para un paciente al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET. Algunas formas de realización pueden incluir además administrar el tratamiento seleccionado al paciente al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunas formas de realización pueden incluir además una etapa de realización de un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, y la identificación y el diagnóstico de un paciente del que se determinó que tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, de que padece un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, el paciente ha sido al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET a través del uso de un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente. En algunas formas de realización, los tipos de cáncer asociados a RET es un cáncer descrito en la presente o conocido en la técnica. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo in vitro. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[00813] También se proporcionan en la presente métodos para seleccionar un tratamiento para un paciente, en donde los métodos incluyen una etapa de realización de un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET), y la identificación o el diagnóstico de un paciente del que se

determinó que tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, de que padece un cáncer asociado a RET. Algunas formas de realización incluyen además administrar el tratamiento seleccionado al paciente al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un paciente al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo in vitro. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[00814] También se proporcionan métodos de selección de un paciente para el tratamiento, en donde los métodos incluyen la selección, identificación y diagnóstico de un paciente que tiene un cáncer asociado a RET, y la selección del paciente para el tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, identificar o diagnosticar a un paciente como que tiene un cáncer asociado a RET puede incluir además una etapa de realización de un ensayo en una muestra obtenida del paciente para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, y la identificación o el diagnóstico de un paciente del que se determinó que tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, de que padece un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, el método de selección de un tratamiento se puede utilizar como parte de un estudio clínico que incluye la administración de varios tratamientos de un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, un cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, el ensayo es un ensayo in vitro. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica o análisis de FISH de separación. En algunas formas de realización, el ensayo es un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas formas de realización, la desregulación del gen RET, la quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00815] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, un ensayo utilizado para determinar si el paciente tiene una desregulación de un gen RET, o una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante el uso de una muestra de un paciente puede incluir, por ejemplo, secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis de FISH de separación, transferencia Southern, transferencia Western, análisis de FACS, transferencia Northern y amplificación a base de PCR (por ejemplo, RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como se conoce en la técnica, los ensayos se realizan típicamente, por ejemplo, con al menos una sonda de ácido nucleico etiquetada o al menos un anticuerpo o fragmento de fijación al antígeno de este etiquetado. Los ensayos pueden utilizar otros métodos de detección conocidos en la técnica para detectar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o niveles de cualquiera de estos (véase, por ejemplo, las referencias citadas en la presente). En algunas formas de realización, la desregulación del gen RET, la quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia embebida en parafina) del paciente. En algunas formas de realización, el paciente es un paciente del que se cree 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.

[00816] En el campo de la oncología médica, es una práctica habitual utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica, los otros componentes de dicho tratamiento o terapia conjunta, además de las composiciones proporcionadas en la presente, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia y agentes quimioterapéuticos, tales como inhibidores de la quinasa, inhibidores de la transducción de señales y/o anticuerpos monoclonales. Por lo tanto, los compuestos de la Fórmula I también pueden ser útiles como adyuvantes para el tratamiento contra el cáncer, es decir, se pueden usar en combinación con uno o más tratamientos o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que funciona mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.

[00817] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto de la Fórmula I (o una sal o solvato de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico) se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de uno o más tratamientos o agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, quimioterapéuticos).

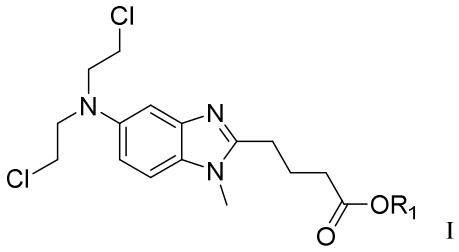
[00818] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos adicionales incluyen: otros agentes terapéuticos dirigidos a RET (es decir, un primer o segundo inhibidor de la quinasa RET), agentes terapéuticos dirigidos a la tirosina quinasa receptora, inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores del punto de control, moduladores de la vía de la apoptosis (por ejemplo, obataclax); agentes quimioterapéuticos citotóxicos, tratamientos dirigidos contra la angiogénesis, agentes dirigidos contra la inmunidad, incluidas la inmunoterapia y la radioterapia.

[00819] En algunas formas de realización, el otro agente terapéutico dirigido a RET es un inhibidor multiquinasa que exhibe actividad de inhibición de RET. En algunas formas de realización, el otro inhibidor terapéutico dirigido a RET es selectivo para una quinasa RET. Los inhibidores de la quinasa RET de ejemplo pueden exhibir actividad de inhibición (IC_{50}) contra una quinasa RET de menos de alrededor de 1000 nM, menos de alrededor de 500 nM, menos de alrededor de 200 nM, menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM o menos de alrededor de 1 nM según se mide en un ensayo como se describe en la presente. En algunas formas de realización, los inhibidores de la quinasa RET pueden exhibir actividad de inhibición (IC_{50}) contra una quinasa RET de menos de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, menos de alrededor de 5 nM o menos de alrededor de 1 nM según se mide en un ensayo según lo dispuesto en la presente.

[00820] Los ejemplos no limitativos 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)metilen]-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-isopropyl-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]-

bencensulfonamida).

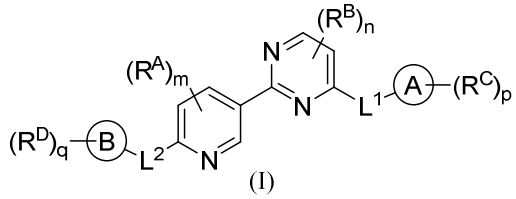
[00821] Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la quinasa RET incluyen los descritos en las patentes estadounidenses N.° 9.150.517 y 9.149.464, y la publicación internacional N.° WO 2014075035, las cuales se incorporan en la presente por referencia. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el otro inhibidor de RET es un compuesto de la Fórmula I:



I

en donde R_1 es C_6-C_{24}alquilo o polietilenglicol; o una forma de sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el otro inhibidor de RET es dodeciléster de ácido 4-{5-[bis-(cloroetil)-amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butírico.

[00822] Los ejemplos adicionales de otros inhibidores de la quinasa RET incluyen los descritos en la publicación internacional N.° WO 2016127074, que se incorpora en la presente por referencia. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el otro inhibidor de RET es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:



(I)

en donde los Anillos A y B se seleccionan cada uno independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

cada L^1 y L^2 se selecciona independientemente de un enlace, -(C1-C6 alquileno)-, -(C2-C6alquenileno)-, -(C2-C6 alquinileno)-, -(C1-C6 haloalquileno)-, -(C1-C6 heteroalquileno)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -$S(O)_2$-, -$N(R^1)$-, -O-(C1-C6 alquileno)-, -(C1-C6 alquilen)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-, -$C(O)N(R^1)$-, -(C1-C6 alquilen)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(C1-C6 alquileno)-, -$N(R^1)$-C(O)-(C1-C6 alquileno)-, -(C1-C6 alquilen)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(C1-C6 alquileno)-, -(C1-C6 alquilen)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-(C1-C6 alquileno)-, y -$S(O)_2$-$N(R^1)$-(C1-C6 alquileno)-; en donde cada alquileno, alquenileno, alquinileno, haloalquileno y heteroalquileno está opcionalmente

sustituido con 0-5 casos de R';

cada R^A y R^B se selecciona independientemente de C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, C1-C6 haloalquilo, C1-C6 hidroxialquilo, C1-C6 heteroalquilo y -N(R^1)(R^1); en donde cada alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo e hidroxialquilo está independientemente sustituido con 0-5 casos de Ra;

cada R^C y R^D se selecciona independientemente de C1-C6 alquilo, C2-C6 alquenilo, C2-C6 alquinilo, C1-C6 alcoxi, halo, C1-C6 heteroalquilo, C1-C6 haloalquilo, C1-C6 haloalcoxi, C1-C6 hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, nitro, ciano, -C(O)R^1, -OC(O)R^1, -C(O)OR^1, -(C1-C6 alquilen)-C(O)R^1, -SR^1,-S(O)$_2$$R^1$, -S(O)$_2$-N($R^1$)($R^1$), -(C1-C6 alquilen)-S(O)$_2$$R^1$, -(C1-C6 alquilen)-S(O)$_2$-N($R^1$)($R^1$), -N($R^1$)($R^1$) -C(O)-N($R^1$)($R^1$)-N($R^1$)-C(O)$R^1$, -N($R^1$)-C(O)O$R^1$, -(C1-C6 alquilen)-N($R^1$)-C(O)$R^1$, -N($R^1$)S(O)$_2$$R^1$, y -P(O)($R^1$)($R^1$); en donde cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heteroalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 0-5 casos de R^a; o 2 R^C o 2 R^D junto a los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido independientemente con 0-5 casos de R^a;

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, tiol, C1-C6 alquilo, C1-C6 tioalquilo, C1-C6 alcoxi, C1-C6 haloalquilo, C1-C6 hidroxialquilo, C1-C6 heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de alquilo, tioalquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 0-5 casos de R^b, o 2 R^1 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido independientemente con 0-5 casos de R^b;

cada R^a y R^b es independientemente C1-C6 alquilo, halo, hidroxilo, C1-C6 haloalquilo, C1-C6 heteroalquilo, C1-C6 hidroxialquilo, C1-C6 alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo o ciano, en donde cada uno de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 0-5 casos de R';

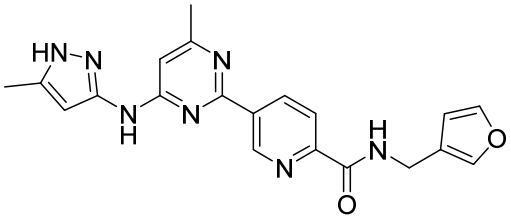
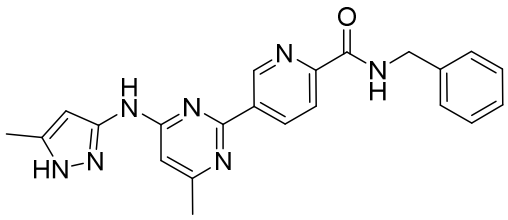
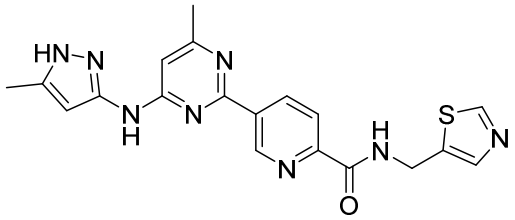
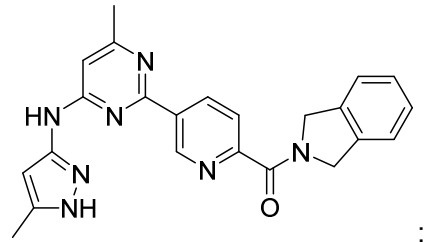
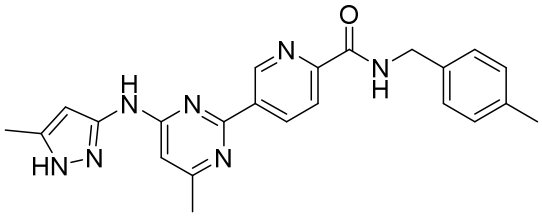
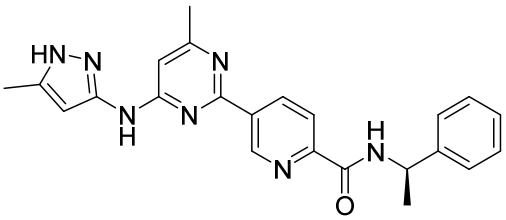
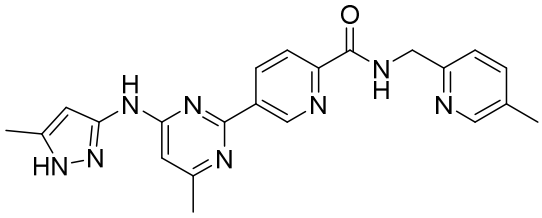
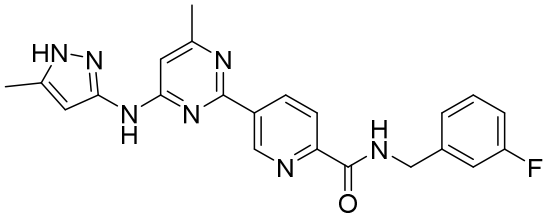
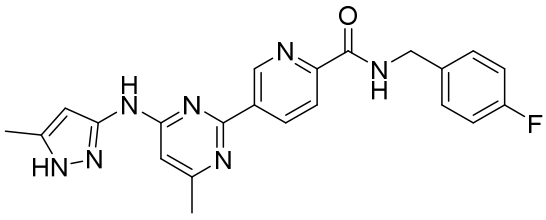
cada R' es C1-C6 alquilo, C1-C6 heteroalquilo, halo, hidroxilo, C1-C6 haloalquilo, C1-C6 hidroxialquilo, cicloalquilo o ciano; o 2 R', junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo;

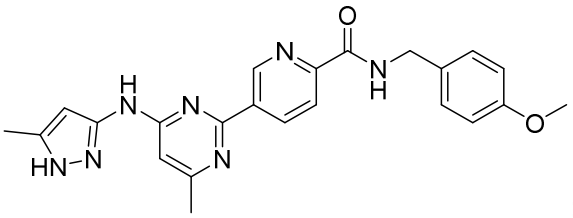
m es 0, 1, 2 o 3;

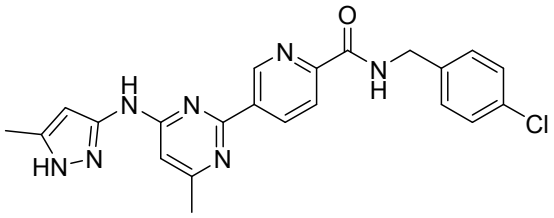
n es 0, 1 o 2; y

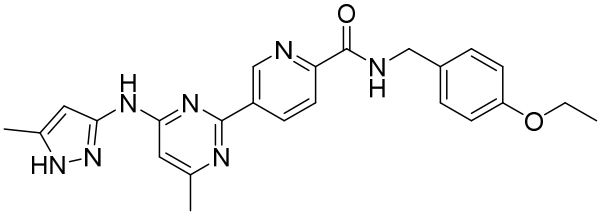
p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, un inhibidor de

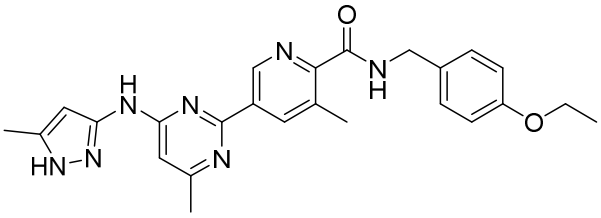
RET se puede seleccionar del grupo que consiste en:

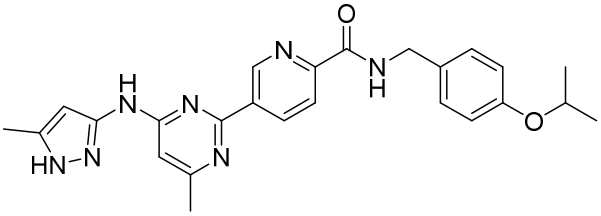

;

;

;

;

;

;

;

;

;

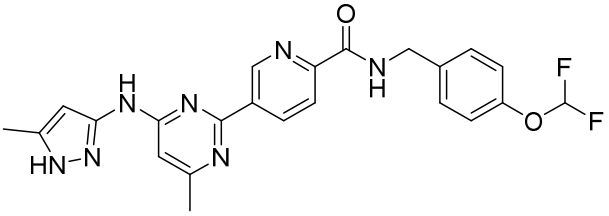

;

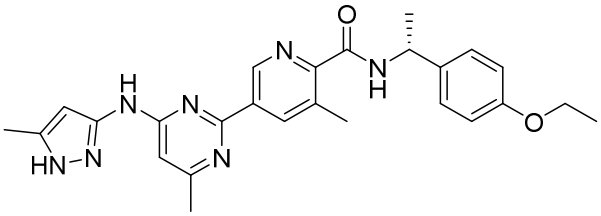

;

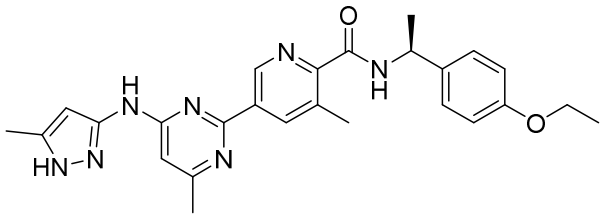

;

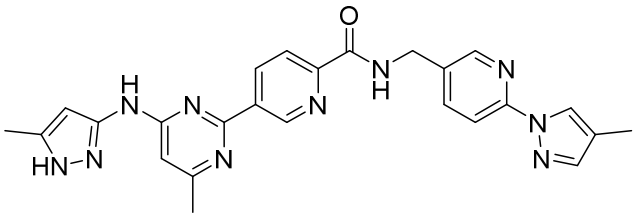

;

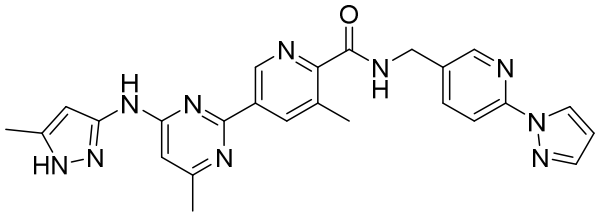

;

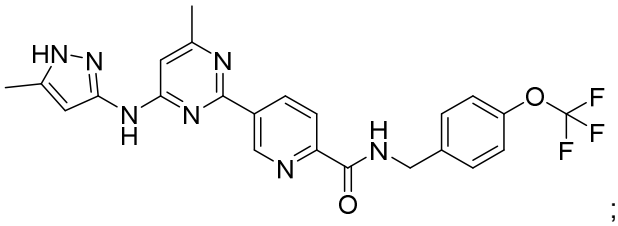

;

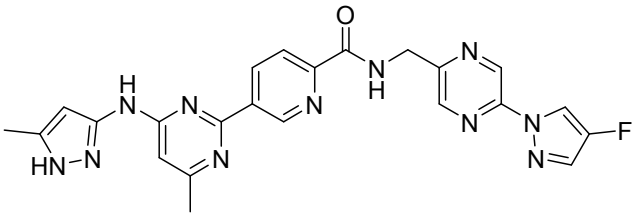

;

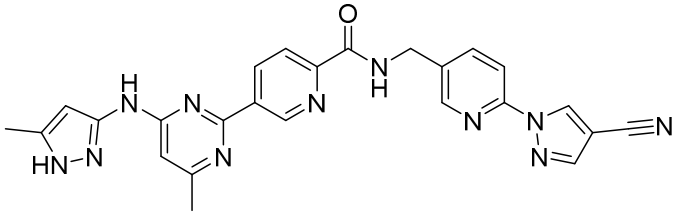

;

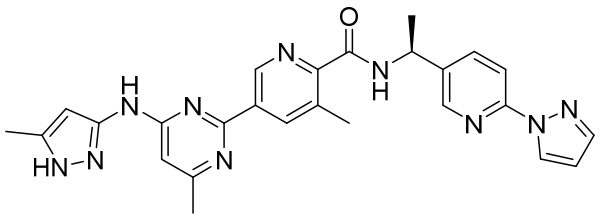

;

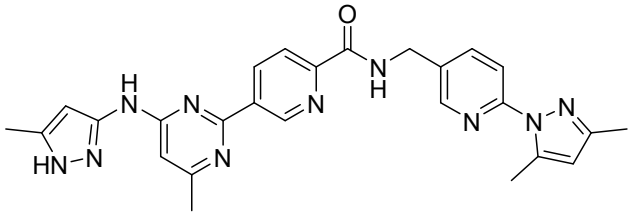

;

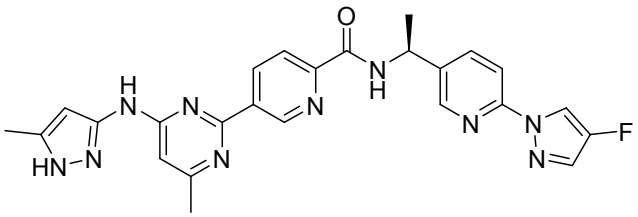

;

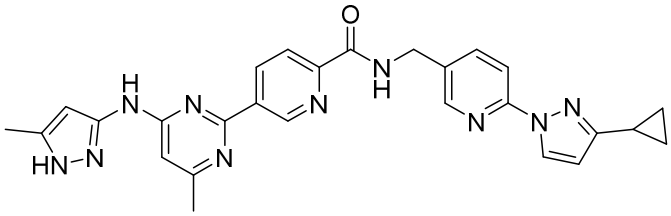

;

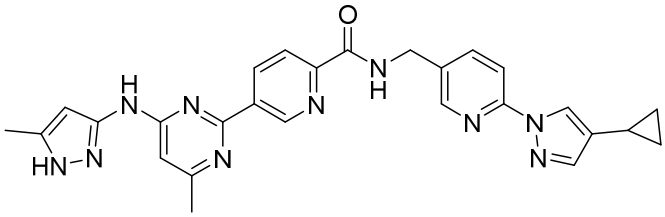

;

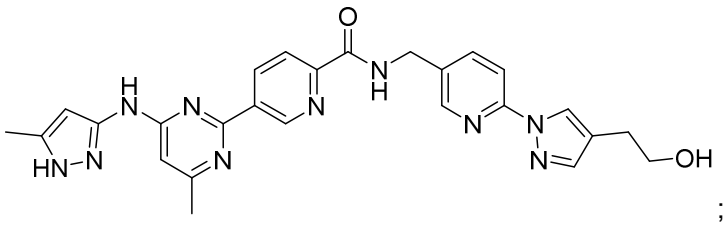

;

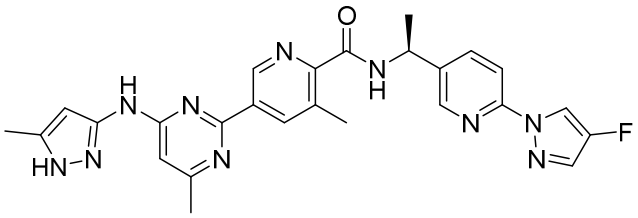

;

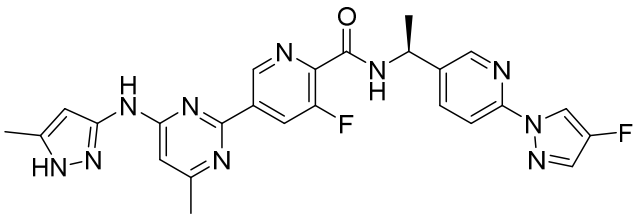

;

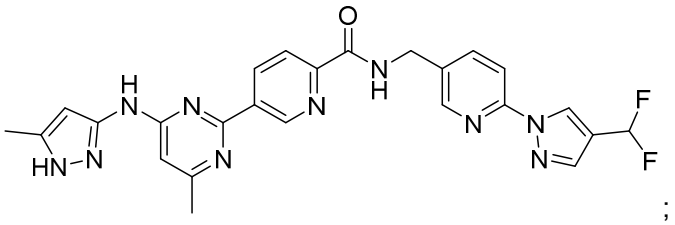

;

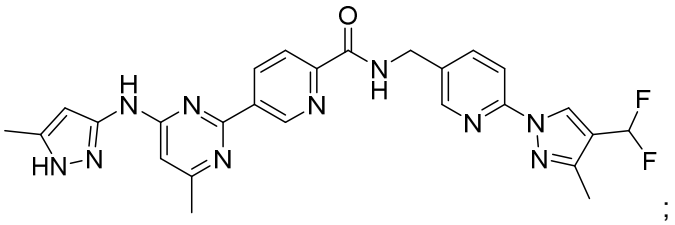

;

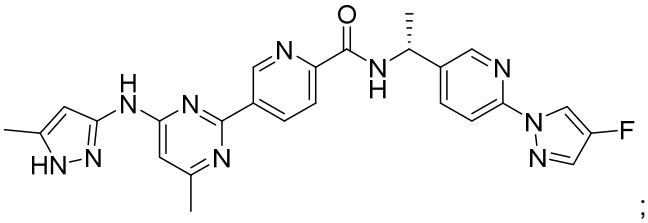

;

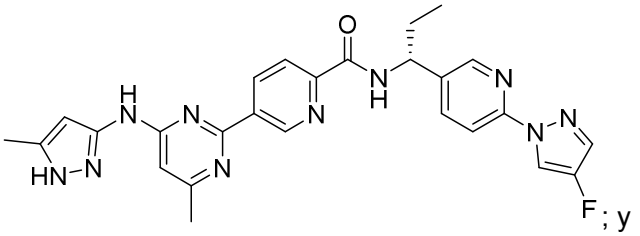

;

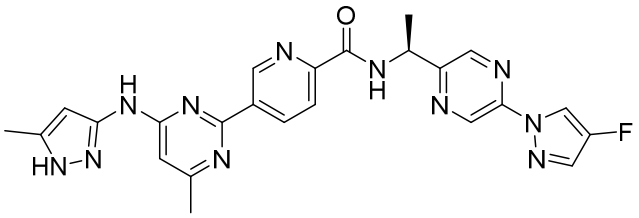

;


;


;

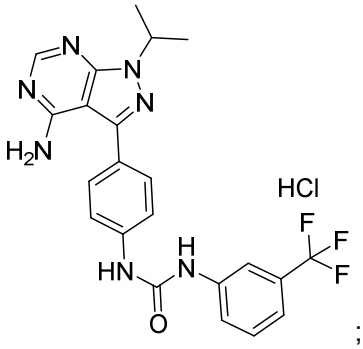

;


; y



, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00823] En algunas formas de realización, un inhibidor de RET se selecciona del 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); 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-(ter-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-iliden)metil]-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona); fedratinib (SAR 302503, TG101348) (N-(ter-butil)-3-((5-metil-2-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)bencensulfonamida); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-cloro-1H-pirrolo[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-(ter-butil)isoxazol-3-il)-3-(4-(7-(2-morfolinoetoxi)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)fenil)urea); semaxanib (SU5416, inhibidor de la quinasa VEGFR2 III) ((Z)-3-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)indolin-2-ona); SU4984 (3-[4-(1-formilpiperazin-4-il)bencilidenil]-2-indolinona); witaferina A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-dihidroxi-5,6:22,26-diepoxiergosta-2,24-dien-1,26-diona); XL-999 ((Z)-5-((1-etilpiperidin-4-il)amino)-3-((3-fluorofenil)(5-metil-1H-imidazol-2-il)metilen)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 anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo contra RET (Y078) ligado a un derivado del agente citotóxico maitansina); y Y078-DM1 (conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo contra RET (Y078) ligado a un derivado del agente citotóxico maitansina).

[00824] Ejemplos adicionales 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-metilfenol; N-(5-(ter-butil)isoxazol-3-il)-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)acetamida; N-(5-(ter-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-arilureidobenciliden-indolin-2-onas.

[00825] Aun otros agentes terapéuticos incluyen inhibidores de RET tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N.° 7.504.509; 8.012.966; 8.299.057; 8.399.442; 8.067.434; 8.629.135; 8.895.744; 8.937.071; 9.006.256; y 9.035.063; publicaciones estadounidenses N.° 2015/0272958; 2015/0238477; 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; publicaciones internacionales N.° WO 2017/043550; WO 2017/026718; 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, todos los cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

[00826] Los ejemplos no limitativos de los agentes terapéuticos dirigidos a la tirosina quinasa receptora (por ejemplo, Trk) incluyen afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, sunitinib, trastuzumab, l-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-l-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2- metilpirimidin-5-il)-l-fenil-lH-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 las patentes estadounidense N.° 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; publicaciones estadounidenses N.° 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; y 2015/0306086; publicaciones internacionales N.° 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, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

[00827] Ejemplos adicionales de inhibidores de Trk se pueden encontrar en la patente estadounidense N.° 8.637.516, publicación internacional N.° WO 2012/034091, patente estadounidense N.° 9.102.671, publicación internacional N.° WO 2012/116217, publicación estadounidense N.° 2010/0297115, publicación internacional N.° WO 2009/053442, patente estadounidense N.° 8.642.035, publicación internacional N.° WO 2009092049, patente estadounidense N.° 8.691.221, publicación internacional N.° WO2006131952, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Los inhibidores de Trk de ejemplo 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-ilmetilen)-1H-indol-6-il]amino]-4-metilfenil]-N′-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-urea), descrita en *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[00828] Los ejemplos adicionales de inhibidores de Trk incluyen los descritos en la publicación estadounidense N.° 2010/0152219, patente estadounidense N.° 8.114.989 y publicación internacional N.° WO 2006/123113, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Los inhibidores de Trk de ejemplo incluyen AZ623, descrito en *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, descrito en *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64, descrito 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), descrita en *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; y AZD7451; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

[00829] Un inhibidor de Trk puede incluir los descritos en las patentes estadounidenses N.° 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, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

[00830] Ejemplos adicionales de inhibidores de Trk incluyen CEP-751, descrito en *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, descrito en *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; compuestos descritos en la publicación internacional N.° WO 2012/034095; compuestos descritos en la patente estadounidense N.° 8.673.347 y la publicación internacional N.° WO 2007/022999; compuestos descritos en la patente estadounidense N.° 8.338.417; compuestos descritos en la publicación internacional

N.° WO 2016/027754; compuestos descritos en la patente estadounidense N.° 9.242.977; compuestos descritos en la publicación estadounidense N.° 2016/0000783; sunitinib (N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida), como se describe en *PLoS One* 9:e95628, 2014; compuestos descritos en la publicación internacional N.° WO 2011/133637; compuestos descritos en la patente estadounidense N.° 8.637.256; compuestos descritos en *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; 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-(9α,10β,12α))-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-propanenitrilo), como se describe en *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metilindol-3-il)metiliden]-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-propentioamida); altiratinib (N-(4-((2-(ciclopropancarboxamido)piridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida); cabozantinib (N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-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]ciclooctа[jkl]ciclopenta[e]-as-indacen-13(6H)-ona); dovatinib (4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona mono 2-hidroxipropanoato 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)ciclopropan-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 en la presente por referencia en su totalidad.

[00831] La capacidad de un inhibidor de Trk para actuar como un inhibidor de TrkA, TrkB y/o Trk C se puede evaluar mediante el uso de los ensayos descritos en los Ejemplos A y B en la patente estadounidense N.° 8.513.263, que se incorpora en la presente por referencia.

[00832] En algunas formas de realización, los inhibidores de la vía de transducción de señales incluyen los inhibidores de la vía Ras-Raf-MEK-ERK (por ejemplo, binimetinib, selumetinib, encorafinib, sorafenib, trametinib y vemurafenib), inhibidores de la vía PI3K-Akt-mTOR-S6K (por ejemplo, everolimus, rapamycin, perifosine, temsirolimus), y otros inhibidores de la quinasa, tales como baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetin, 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-1Hpirrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexaneacetamida), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 y TG101209 (N-ter-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)bencensulfonamida).

[00833] Los ejemplos no limitativos de inhibidores del punto de control incluyen ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 y pembrolizumab.

[00834] En algunas formas de realización, los agentes quimioterapéuticos citotóxicos se seleccionan de trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorrubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina.

[00835] Los ejemplos no limitativos de tratamientos dirigidos a la angiogénesis incluyen aflibercept y bevacizumab.

[00836] El término "inmunoterapia" se refiere a un agente que modula el sistema inmunitario. En algunas formas de realización, una inmunoterapia puede aumentar la expresión y/o la actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas formas de realización, una inmunoterapia puede disminuir la expresión y/o la actividad de un regulador del sistema inmunitario. En algunas formas de realización, una inmunoterapia puede reclutar y/o mejorar la actividad de una célula inmunitaria.

[00837] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es una inmunoterapia celular (por ejemplo, tratamiento adoptivo con linfocitos T, tratamiento con células dendríticas, tratamiento con células *natural killer*). En algunas formas de realización, la inmunoterapia celular es sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). En algunas formas de realización, la inmunoterapia celular incluye células que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunas formas de realización, la inmunoterapia celular es un tratamiento con linfocitos CAR-T. En algunas formas de realización, el tratamiento con linfocitos CAR-T es tisagenlecleucel (Kymriah™).

[00838] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es un tratamiento con anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo conjugado). En algunas formas de realización, el tratamiento con anticuerpos es bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumuab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbitux®), 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.

[00839] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es un conjugado anticuerpo-fármaco. En algunas formas de realización, el conjugado anticuerpo-fármaco es gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), brentuximab vedotina (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansina (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansina (IMGN853) o anetumab ravtansina.

[00840] En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye blinatumomab (AMG103; Blincyto®) o midostaurina (Rydapt).

[00841] En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye una toxina. En algunas formas de realización, la inmunoterapia es denileucina diftitox (Ontak®).

[00842] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es un tratamiento con citocinas. En algunas formas de realización, el tratamiento con citocinas es un tratamiento con interleucina 2 (IL-2), un tratamiento con interferón alfa (IFNα), un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), un tratamiento

con interleucina 12 (IL-12), un tratamiento con interleucina 15 (IL-15), un tratamiento con interleucina 7 (IL-7) o un tratamiento con eritropoyetina alfa (EPO). En algunas formas de realización, el tratamiento con IL-2 es aldesleucina (Proleukin®). En algunas formas de realización, el tratamiento con IFNα es IntronA® (Roferon-A®). En algunas formas de realización, el tratamiento con G-CSF es filgrastim (Neupogen®).

[00843] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es un inhibidor del punto de control inmunitario. En algunas formas de realización, la inmunoterapia incluye uno o más inhibidores del punto de control inmunitario. En algunas formas de realización, el inhibidor del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1. En algunas formas de realización, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab (Yervoy®) o tremelimumab (CP-675.206). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab (Keytruda®) o nivolumab (Opdivo®). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) o durvalumab (Imfinzi™).

[00844] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es una inmunoterapia a base de mARN. En algunas formas de realización, la inmunoterapia a base de mARN es CV9104 (véase, por ejemplo, Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; y Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

[00845] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es tratamiento con bacilo de Calmette-Guerin (BCG).

[00846] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es un tratamiento con virus oncolítico. En algunas formas de realización, el tratamiento con virus oncolítico es talimogén laherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

[00847] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es una vacuna contra el cáncer. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). En algunas formas de realización, la vacuna contra el HPV es Gardasil®, Gardasil9® o Cervarix®. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus de la hepatitis B (HBV). En algunas formas de realización, la vacuna contra el HBV es Engerix-B®, Recombivax HB® o GI-13020 (Tarmogen®). En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es Twinrix® o Pediarix®. En algunas formas de realización, 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

viagenpumatucel-L (HS-110).

[00848] En algunas formas de realización, la inmunoterapia es una vacuna peptídica. En algunas formas de realización, la vacuna peptídica es nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901 o SurVaxM (SVN53-67). En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de neoantígeno personal inmunogénica (véase, por ejemplo, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es RGSH4K o NEO-PV-01. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna a base de ADN. En algunas formas de realización, la vacuna a base de ADN es una vacuna de ADN de mamaglobina A (véase, por ejemplo, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

[00849] En algunas formas de realización, los agentes dirigidos contra el sistema inmunitario se seleccionan de aldesleucina, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona y sipuleucel-T.

[00850] Los ejemplos no limitativos de radioterapia incluyen tratamiento con radioyoduro, radiación de haz externo y tratamiento con radio 223.

[00851] Los inhibidores de la quinasa adicionales incluyen los descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N.° 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; publicación estadounidense N.° 2015/0018336; publicaciones internacionales N.° WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; y WO 2016/075224, las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

[00852] Otros ejemplos de inhibidores de la quinasa incluyen los descritos, por ejemplo, en WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO

2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; y WO 2014/011900, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

[00853] Por consiguiente, también se proporciona en la presente un método de tratamiento contra el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico para uso su simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento contra el cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional son eficaces en conjunto en el tratamiento contra el cáncer.

[00854] En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales incluyen cualquiera de los tratamientos o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son tratamientos de referencia en tipos de cáncer en donde el cáncer tiene una desregulación de un gen RET, una proteína RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

[00855] Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con una o más dosis del compuesto de la Fórmula I, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o composición farmacéutica de este, como parte de la misma forma de dosificación o de formas de dosificación separadas, mediante la misma vía de administración o mediante vías de administración diferentes, y/o en el mismo cronograma de administración o en cronogramas de administración diferentes de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por una persona del oficio de nivel medio.

[00856] También se proporcionan en la presente (i) una combinación farmacéutica para tratar un cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales de ejemplo descritos en la presente o conocidos en la técnica), y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento contra el cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son eficaces en conjunto en el tratamiento contra el cáncer; (ii)

una composición farmacéutica que comprende una combinación de este tipo; (iii) el uso de una combinación de este tipo para la preparación de un medicamento para el tratamiento contra el cáncer; y (iv) un paquete o producto comercial que comprende una combinación de este tipo como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial; y un método de tratamiento contra el cáncer en un paciente que lo necesite. En una forma de realización, el paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, 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.

[00857] Como se usa en la presente, la expresión "combinación farmacéutica" se refiere a un tratamiento farmacológico que surge como resultado de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacológico y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente quimioterapéutico) se administran a un paciente simultáneamente en la forma de una sola composición o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacológico y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente quimioterapéutico) se formulan como composiciones o dosis separadas de manera que se puedan administrarse a un paciente que lo necesite de manera simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intervinientes variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Estos también se aplican a los tratamientos con cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[00858] Por consiguiente, también se proporciona en la presente un método de tratamiento contra un cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico para uso su simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento contra el cáncer, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional son eficaces en conjunto en el tratamiento contra el cáncer. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula

I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se administran de manera simultánea como dosis separadas. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula **I** o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se administran de manera simultánea como una dosis combinada. En algunas formas de realización, 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.

[00859] También se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno mediado por RET es una desregulación del gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. Por ejemplo, la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. Una enfermedad o trastorno mediado por RET puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente ligada con la expresión o actividad de RET, incluidos la sobreexpresión y/o los niveles de actividad anormales. En una forma de realización, la enfermedad es cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET). En una forma de realización, el cáncer es cualquiera de los tipos de cáncer o tipos de cáncer asociados a RET descritos en la presente.

[00860] Aunque la base genética de la tumorigénesis puede variar entre diferentes tipos de cáncer, los mecanismos celulares y moleculares requeridos para la metástasis parecen ser similares para todos los tipos de tumores sólidos. Durante una cascada metastásica, las células cancerosas pierden respuestas inhibidoras del crecimiento, experimentan alteraciones en la adhesividad y producen enzimas que pueden degradar los componentes de la matriz extracelular. Esto produce el desprendimiento de células tumorales del tumor original, la infiltración en la circulación

a través de la vasculatura recientemente formada, la migración y la extravasación de las células tumorales en sitios distantes favorables donde pueden formar colonias. Se han identificado varios genes como promotores o supresores de la metástasis. Por ejemplo, la sobreexpresión del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) y su tirosina quinasa receptora RET se han correlacionado con la proliferación y la metástasis del cáncer. Véase, por ejemplo, Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

[00861] Por consiguiente, también se proporcionan en la presente métodos para inhibir, prevenir, ayudar en la prevención o disminuir los síntomas de la metástasis de un cáncer en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de este. Tales métodos pueden usarse en el tratamiento de uno o más de los tipos de cáncer descritos en la presente. Véase, por ejemplo, la publicación estadounidense N.° 2013/0029925; la publicación internacional N.° WO 2014/083567; y la patente estadounidense N.° 8.568.998. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer asociado a RET. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se usa en combinación con un tratamiento adicional u otro agente terapéutico, que incluye un agente quimioterapéutico, tal como un inhibidor de la quinasa. Por ejemplo, un primer o segundo inhibidor de la quinasa RET.

[00862] El término "metástasis" es un término conocido en la técnica y significa la formación de un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un sitio distante de un tumor primario en un sujeto o paciente, donde el tumor adicional incluye las mismas células cancerosas o similares como el tumor primario.

[00863] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un cáncer asociado a RET que incluye: seleccionar, identificar o diagnosticar a un paciente con un cáncer asociado a RET y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para el paciente seleccionado, al que se le identificó y diagnosticó un cáncer asociado a RET. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un cáncer asociado a RET que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvente de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico para un paciente que tiene un cáncer asociado a RET. La disminución en el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un paciente que tiene un cáncer asociado a RET puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el paciente antes del tratamiento, o en comparación con un paciente o una población de pacientes que tienen el mismo cáncer asociado a RET o uno similar que no han recibido tratamiento o que han recibido uno diferente. En algunas formas de realización, el cáncer asociado a RET es un cáncer asociado a RET que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET.

[00864] La frase "riesgo de desarrollar una metástasis" significa el riesgo de que un sujeto o paciente que tiene un tumor primario desarrolle un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un sitio distante de un tumor primario en un sujeto o paciente durante un período determinado de tiempo, donde el tumor adicional incluye las mismas células cancerosas o similares como el tumor primario. Los métodos para reducir el riesgo de desarrollar una metástasis en un sujeto o paciente que tiene un cáncer se describen en la presente.

[00865] La frase "riesgo de desarrollar metástasis adicionales" significa el riesgo de que un sujeto o paciente que tiene un tumor primario y uno o más tumores adicionales en sitios distantes del tumor primario (donde el uno o más tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas o similares como el tumor primario) desarrolle uno o más tumores adicionales distantes del tumor primario, donde los tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas o similares como el tumor primario. Los métodos para reducir el riesgo de desarrollar una metástasis adicional se describen en la presente.

[00866] Como se usa en la presente, un "primer inhibidor de la quinasa RET" o "primer inhibidor de RET" es un inhibidor de la quinasa RET como se define en la presente, pero que no incluye un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se define en la presente. Como se usa en la presente, un "segundo inhibidor de la quinasa RET" o un "segundo inhibidor de RET" es un inhibidor de la quinasa RET como se define en la presente, pero que no incluye un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como se define en la presente. Cuando tanto un primer como un segundo inhibidor de RET están presentes en un método proporcionado en la presente, el primer y el segundo inhibidor de la quinasa RET son diferentes.

[00867] En algunas formas de realización, 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. Los métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un primer inhibidor de RET se describen a continuación. Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar a 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto al que se le identificó 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

[00868] Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende (a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde 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 formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende (a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer inhibidor de RET, en donde 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 formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv) Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa 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 donde 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 formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método 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 primer inhibidor de RET, en

donde 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 formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I o una sal o un solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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.

[00869] Como otro ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende (a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 donde 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 una monoterapia o en conjunto 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico 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 formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método (a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 donde 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 una monoterapia o en conjunto 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico 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 formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET de la Tabla 2 en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 donde 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 una monoterapia o en conjunto 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico 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 formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a

RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método (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 la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos comprenden además (después de (b)) (c) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos la mutación de resistencia a inhibidores de RET V804M; y (d) administrar un segundo inhibidor de RET, en donde 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 una monoterapia o en conjunto 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (b) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET.

[00870] Además, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende (a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (b) al sujeto como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia) o tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método (a) detectar una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (b) al sujeto como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia) o

tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método (a) detectar una o más proteínas de fusión de la Tabla 1 y/o una o más inserciones/eliminaciones/mutaciones puntuales de la proteína quinasa RET de la Tabla 2 en una muestra del sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (b) al sujeto como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia) o tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, un segundo inhibidor de la quinasa 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 formas de realización, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a RET en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método (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 la Fórmula I seleccionado de i) Ejemplo N.° 1-20; ii) Ejemplo N.° 21-40; iii) Ejemplo N.° 41-49; iv) Ejemplo N.° 50-70; v) Ejemplo N.° 71-89; vi) Ejemplo N.° 90-109; vii) Ejemplo N.° 110-129; viii) Ejemplo N.° 130-149; ix) Ejemplo N.° 150-169; x) Ejemplo N.° 170-189; xi) Ejemplo N.° 190-209; xii) Ejemplo N.° 210-229; xiii) Ejemplo N.° 230-249; xiv) Ejemplo N.° 250-259; xv) Ejemplo N.° 270-289; xvi) Ejemplo N.° 290-309; xvii) Ejemplo N.° 310-329; xviii) Ejemplo N.° 330-349; xix) Ejemplo N.° 350-369; xx) Ejemplo N.° 370-384; xxi) Ejemplo N.° 385-394; xxii) Ejemplo N.° 395-407; xxiii) Ejemplo N.° 408-427; xxiii) Ejemplo N.° 428-447; xxiv) Ejemplo N.° 448-467; o xxvi) Ejemplo N.° 468-488; xxvii) Ejemplo N.° 489-509; xxviii) Ejemplo N.° 510-530; xxvix) Ejemplo N.° 531-551; xxx) Ejemplo N.° 552-572; xxxi) Ejemplo N.° 573-593; xxxii) Ejemplo N.° 594-614; xxxiii) Ejemplo N.° 615-635; xxxiv) Ejemplo N.° 636-686; xxxv)Ejemplo N.° 687-707; xxxvi) Ejemplo N.° 708-728; xxxvii) Ejemplo N.° 729-749; xxxviii) Ejemplo N.° 750-770; xxxix) Ejemplo N.° 771-791; xl) Ejemplo N.° 792-812; xli) Ejemplo N.° 813-819, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, los métodos 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (b) al sujeto como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET, un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia) o tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, cirugía o radiación) si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, un segundo inhibidor de la quinasa 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).

[00871] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y

seleccionar un tratamiento que incluya la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un primer inhibidor de RET. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra en combinación con el primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: seleccionar un tratamiento que incluya la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para un sujeto al que se le identificó que tiene un cáncer que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos para seleccionar un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluya un primer inhibidor de RET como una monoterapia, que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar al sujeto identificado para un tratamiento que incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. También se proporcionan métodos para seleccionar un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluya un primer inhibidor de RET como una monoterapia, que incluyen: seleccionar a un sujeto al que se le identificó que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET para un tratamiento que incluya la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la una o más 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. En algunas formas de realización, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

[00872] También se proporcionan métodos para determinar la probabilidad de que un sujeto que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) tenga una respuesta positiva al tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más

mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una menor probabilidad de tener una respuesta positiva (es decir, una mayor probabilidad de tener una respuesta negativa) al tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia. También se proporcionan métodos para determinar la probabilidad de que un sujeto que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET) tenga una respuesta positiva al tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que un sujeto que no tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una mayor probabilidad de tener una respuesta positiva al tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia en comparación con un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos para prever la eficacia del tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia en un sujeto que tiene cáncer, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que es menos probable que el tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia sea eficaz un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos para prever la eficacia del tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia en un sujeto que tiene cáncer, que incluyen: determinar que es menos probable que el tratamiento con un primer inhibidor de RET como una monoterapia sea eficaz un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

[00873] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, donde al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), al sujeto también se le puede administrar otro agente antineoplásico (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET o un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a). En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

[00874] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período 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 una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, donde al sujeto

se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), al sujeto también se le puede administrar otro agente antineoplásico. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia.

[00875] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a RET), que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y administrada previamente con una o más dosis de primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (b) administrar un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, donde al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, al sujeto también se le puede administrar otro agente antineoplásico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia). En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una

sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización de la etapa (b), otro agente antineoplásico puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

[00876] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y administrada previamente con una o más dosis de primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y (b) administrar un segundo inhibidor de RET como una monoterapia o en conjunto 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 formas de realización, donde al sujeto se le administran dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, al sujeto también se le puede administrar otro agente antineoplásico. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización de (b), otro agente antineoplásico puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

[00877] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen (a) administrar una o más dosis de un

primer inhibidor de RET al sujeto durante un período 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) seleccionar un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (d) seleccionar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, cuando se seleccionan dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente antineoplásico para el sujeto. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

[00878] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen (a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período 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) seleccionar un segundo inhibidor de RET como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; o (d) seleccionar dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a) para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, cuando se seleccionan dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a)

para el sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente antineoplásico para el sujeto. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización, otro RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

[00879] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y administrada previamente con una o más dosis de primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) seleccionar un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) seleccionar 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 formas de realización, cuando se seleccionan para el sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente antineoplásico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia) para el sujeto. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una

o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización de la etapa (c), otro inhibidor de RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

[00880] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y administrada previamente con una o más dosis de primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) seleccionar un segundo inhibidor de RET como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) seleccionar 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 formas de realización, cuando se seleccionan para el sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, el método puede incluir además seleccionar dosis de otro agente antineoplásico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o inmunoterapia) para el sujeto. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización, otro RET puede ser el primer inhibidor de RET administrado en

la etapa (a).

[00881] También se proporcionan métodos para determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un primer inhibidor de RET, que incluyen: determinar si una célula en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; e identificar que un sujeto que tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia al primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos para determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un primer inhibidor de RET, que incluyen: identificar que un sujeto que tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia al primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos para determinar la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un primer inhibidor de RET, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia al primer inhibidor de RET. También se proporcionan métodos para determinar la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un primer inhibidor de RET en un sujeto, que incluyen: determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia al primer inhibidor de RET. En algunas formas de realización, la una o más 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 formas de realización, la una o más 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, una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET pueden incluir una sustitución en la posición del aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E.

[00882] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, 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 (por ejemplo, una sustitución en la posición del

aminoácido 804, por ejemplo, V804M, V804L o V804E).

[00883] En algunas formas de realización, 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 compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los métodos útiles cuando una mutación de resistencia a inhibidores de RET hace que el tumor sea más resistente al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se describen a continuación. Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar a 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 tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET). También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto al que se le identificó que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que incluyen administrar al sujeto un tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET). En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00884] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar un tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia para el sujeto identificado (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET). También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: seleccionar un tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET) para el sujeto al que se le identificó que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos para seleccionar un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no

incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET), que incluyen: identificar a un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y seleccionar al sujeto identificado para un tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET). También se proporcionan métodos para seleccionar un sujeto que tiene un cáncer para un tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia (por ejemplo, un segundo inhibidor de la quinasa RET), que incluyen: seleccionar a un sujeto al que se le identificó que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET para un tratamiento que no incluya un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00885] También se proporcionan métodos para determinar la probabilidad de que un sujeto que tiene un cáncer tenga una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el sujeto que tiene la célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una menor probabilidad de tener una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia. También se proporcionan métodos para determinar la probabilidad de que un sujeto que tiene cáncer tenga una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia, que incluyen: determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una menor probabilidad de tener una respuesta positiva al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una

monoterapia. También se proporcionan métodos para prever la eficacia del tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia en un sujeto que tiene cáncer, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que es menos probable que el tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia sea eficaz un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. También se proporcionan métodos para prever la eficacia del tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia en un sujeto que tiene cáncer, que incluyen: determinar que es menos probable que el tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia sea eficaz un sujeto que tiene una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00886] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico durante un período 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico 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 formas de realización, donde al sujeto se le administran dosis adicionales del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (a), al sujeto también

se le puede administrar otro agente antineoplásico o un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización, otro RET puede ser el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico administrado en la etapa (a).

[00887] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y una o más dosis administradas previamente de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto 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 la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico administrado previamente a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, donde al sujeto se le administran dosis adicionales del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (a), al sujeto también se le puede administrar otro agente antineoplásico. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una

inmunoterapia. En algunas formas de realización, otro RET puede ser el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico administrado en la etapa (a).

[00888] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) administrar una o más dosis de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico al sujeto durante un período 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) seleccionar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (d) seleccionar dosis adicionales del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (a) para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, cuando se seleccionan dosis adicionales de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (a) para el sujeto, el método también puede incluir seleccionar además otro agente antineoplásico. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización, otro RET puede ser el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico administrado en la etapa (a).

[00889] También se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que tiene un cáncer, que incluyen: (a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que tiene un cáncer y una o más dosis administradas previamente de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; (b) seleccionar un segundo inhibidor de RET o un

segundo compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como una monoterapia o en conjunto con otro agente antineoplásico para el sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET; o (c) seleccionar dosis adicionales del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico previamente administrado al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET. En algunas formas de realización, cuando se seleccionan dosis adicionales del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la etapa (a) para el sujeto, el método también puede incluir seleccionar además otro agente antineoplásico. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es cualquier agente antineoplásico conocido en la técnica. Por ejemplo, el agente antineoplásico adicional es otro inhibidor de RET (por ejemplo, un segundo inhibidor de RET). En algunas formas de realización, el agente antineoplásico adicional es una inmunoterapia. En algunas formas de realización, otro RET puede ser el compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico administrado en la etapa (a).

[00890] También se proporcionan métodos para determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que incluyen: determinar si una célula en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; e identificar que el sujeto, si el sujeto tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET, tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. También se proporcionan métodos para determinar el riesgo de un sujeto de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que incluyen: identificar que un sujeto que tiene una célula que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer que tenga cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista

farmacéutico. También se proporcionan métodos para determinar la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que incluyen: determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET; y determinar que el sujeto que tiene la célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. También se proporcionan métodos para determinar la presencia de un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico en un sujeto, que incluyen: determinar que un sujeto que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET tiene un cáncer que tiene cierta resistencia a un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET confieren mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00891] En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere mayor resistencia a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede ser cualquiera de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET enumeradas en la Tabla 3 o 4.

[00892] Los métodos para determinar el nivel de resistencia de una célula cancerosa o un tumor a un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en la presente o conocidos en la técnica) se pueden determinar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el nivel de resistencia de una célula cancerosa a un inhibidor de RET puede evaluarse al determinar la IC_{50} de un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en la presente 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 al determinar la tasa de crecimiento de la célula cancerosa en presencia de un inhibidor de RET (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en la presente). En otros ejemplos, el nivel de resistencia

de un tumor a un inhibidor de RET puede evaluarse al determinar 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 (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de RET descritos en la presente). En otros ejemplos, el nivel de resistencia de una célula cancerosa o un tumor a un inhibidor de RET puede evaluarse indirectamente al determinar la actividad de una quinasa RET que incluye una o más de las mutaciones de resistencia a inhibidores de RET (es decir, la misma quinasa RET expresada en una célula cancerosa o un tumor en un sujeto). El nivel de resistencia de una célula cancerosa o un 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 (por ejemplo, una célula cancerosa o un 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 exprese 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 alrededor de 1%, mayor de alrededor de 2%, mayor de alrededor de 3%, mayor de alrededor de 4%, mayor de alrededor de 5%, mayor de alrededor de 6%, mayor de alrededor de 7%, mayor de alrededor de 8%, mayor de alrededor de 9%, mayor de alrededor de 10%, mayor de alrededor de 11%, mayor de alrededor de 12%, mayor de alrededor de 13%, mayor de alrededor de 14%, mayor de alrededor de 15%, mayor de alrededor de 20%, mayor de alrededor de 25%, mayor de alrededor de 30%, mayor de alrededor de 35%, mayor de alrededor de 40%, mayor de alrededor de 45%, mayor de alrededor de 50%, mayor de alrededor de 60%, mayor de alrededor de 70%, mayor de alrededor de 80%, mayor de alrededor de 90%, mayor de alrededor de 100%, mayor de alrededor de 110%, mayor de alrededor de 120%, mayor de alrededor de 130%, mayor de alrededor de 140%, mayor de alrededor de 150%, mayor de alrededor de 160%, mayor de alrededor de 170%, mayor de alrededor de 180%, mayor de alrededor de 190%, mayor de alrededor de 200%, mayor de alrededor de 210%, mayor de alrededor de 220%, mayor de alrededor de 230%, mayor de alrededor de 240%, mayor de alrededor de 250%, mayor de alrededor de 260%, mayor de alrededor de 270%, mayor de alrededor de 280%, mayor de alrededor de 290%, o mayor de alrededor de 300% del nivel de resistencia en una célula cancerosa o un tumor que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET (por ejemplo, una célula cancerosa o un tumor que no

tiene la 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).

[00893] Se cree que RET desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de los nociceptores aferentes en la piel y el intestino. Los ratones de inactivación de la quinasa RET carecen de neuronas entéricas y tienen otras anomalías del sistema nervioso, lo que sugiere que durante el desarrollo es necesario un producto de proteína quinasa RET funcional (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126:2785-2797). Además, los estudios de población de pacientes que padecen la enfermedad de Hirschsprung caracterizados por obstrucción colónica debida a la falta de enervación colónica normal tienen una mayor proporción de pérdida tanto familiar como esporádica de mutaciones de RET funcionales (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). El síndrome del intestino irritable (IBS) es una enfermedad común que afecta al 10-20% de los individuos en países desarrollados y se caracteriza por hábitos anormales del intestino, meteorismo e hipersensibilidad visceral (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). Si bien se desconoce la etiología del IBS, se cree que es el resultado de un trastorno entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, una alteración en el microbioma intestinal o un aumento de la inflamación. Los cambios gastrointestinales resultantes afectan el tránsito intestinal normal, lo que produce diarrea o constipación. Además, en muchos pacientes con IBS, la sensibilización del sistema nervioso periférico produce hipersensibilidad visceral o alodinia (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454). Véase, por ejemplo, la publicación estadounidense N.° 2015/0099762.

[00894] Por consiguiente, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente diagnosticado con (o identificado como que padece) un síndrome del intestino irritable (IBS), que incluye patrón de heces predominante de diarrea, predominante de constipación o alterno, meteorismo funcional, constipación funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional no especificado, síndrome del dolor abdominal funcional, constipación idiopática crónica, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional y enfermedad intestinal inflamatoria, que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00895] También se proporcionan en la presente métodos para tratar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó un síndrome del intestino irritable (IBS)

asociado a RET (por ejemplo, un paciente al que se le identificó y diagnosticó con un síndrome del intestino irritable (IBS) asociado a RET a través del uso de un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente), que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00896] También se proporcionan en la presente métodos para tratar el dolor asociado con IBS, que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra en combinación con otro agente terapéutico útil para tratar uno o más síntomas del IBS.

[00897] También se proporcionan métodos para tratar un síndrome del intestino irritable (IBS) en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende: (a) determinar si el síndrome del intestino irritable (IBS) en el paciente es un IBS asociado a RET (por ejemplo, mediante el uso de un kit aprobado por un ente regulador, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad de cualquiera de estos, en un paciente o una muestra de biopsia del paciente o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitativos de ensayos descritos en la presente); y (b) si se determina que el IBS es un IBS asociado a RET, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00898] En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) en combinación con uno o más agentes terapéuticos o tratamientos adicionales eficaces para tratar el síndrome del intestino irritable que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o mediante uno diferente. El al menos un agente terapéutico adicional puede administrarse con un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico como parte de la misma forma de dosificación o de formas de dosificación separadas, mediante la misma vía de administración o mediante vías de administración diferentes, y en el mismo cronograma de

administración o en cronogramas de administración diferentes de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por una persona del oficio de nivel medio.

[00899] Los ejemplos no limitativos de tratamientos adicionales para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS) incluyen probióticos, suplementos de fibra (por ejemplo, psilio, metilcelulosa), medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida), aglutinantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestipol, colesevelam), medicamentos anticolinérgicos y antiespasmódicos (por ejemplo, hiosciamina, diciclomina), medicamentos antidepresivos (por ejemplo, un antidepresivo tricíclico tal como imipramina o nortriptilina o un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI) tal como fluoxetina o paroxetina), antibióticos (por ejemplo, rifaximina), alosetrón y lubiprostona.

[00900] Por consiguiente, también se proporcionan en la presente métodos de tratamiento contra el síndrome del intestino irritable (IBS), que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el IBS que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico para uso su simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento contra el IBS, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional son eficaces en conjunto en el tratamiento contra el IBS. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se administran de manera simultánea como dosis separadas. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula **I** o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas de manera secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces en conjunto, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula **I** o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el agente terapéutico adicional se administran de manera simultánea como una dosis combinada.

[00901] También se proporcionan en la presente (i) una combinación farmacéutica para tratar el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, (b) al menos un agente terapéutico

adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales de ejemplo descritos en la presente para tratar el síndrome del intestino irritable o conocidos en la técnica), y (c) opcionalmente al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento contra el síndrome del intestino irritable, en donde las cantidades del compuesto de la Fórmula I o sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y del agente terapéutico adicional son eficaces en conjunto en el tratamiento contra el síndrome del intestino irritable; (ii) una composición farmacéutica que comprende una combinación de este tipo; (iii) el uso de una combinación de este tipo para la preparación de un medicamento para el tratamiento contra el síndrome del intestino irritable; y (iv) un paquete o producto comercial que comprende una combinación de este tipo como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial; y un método de tratamiento contra el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite. En una forma de realización, el paciente es un ser humano.

[00902] Como se usa en la presente, la expresión “combinación farmacéutica” se refiere a un tratamiento farmacológico que surge como resultado de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacológico y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente eficaz en el tratamiento contra el síndrome del intestino irritable) se administran a un paciente simultáneamente en la forma de una sola composición o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacológico y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente eficaz en el tratamiento contra el síndrome del intestino irritable) se formulan como composiciones o dosis separadas, de manera que se puedan administrarse a un paciente que lo necesite de manera simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intervinientes variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I y el agente terapéutico adicional se formulan como formas de dosis unitarias separadas, en donde las formas de dosis separadas son adecuadas para la administración secuencial o simultánea. Estos también se aplican a los tratamientos con cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[00903] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado en la

presente puede usarse como un agente para proporcionar cuidados paliativos para un paciente que se está sometiendo a un tratamiento contra el cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede ser útil para reducir uno o más síntomas asociados con el tratamiento con una o más terapias contra el cáncer, tales como las complicaciones por diarrea o constipación y/o dolor abdominal. Véase, por ejemplo, la publicación estadounidense N.° 2015/0099762 y Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Por consiguiente, un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o composición proporcionado en la presente puede administrarse a un paciente para tratar una o más complicaciones asociadas con el tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, complicaciones gastrointestinales tales como diarrea, constipación o dolor abdominal).

[00904] En algunas formas de realización, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un paciente que se somete a un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, un paciente que experimenta un evento adverso asociado con el tratamiento contra el cáncer, tal como evento adverso inmunitario o una complicación gastrointestinal que incluye diarrea, constipación y dolor abdominal). Por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, puede usarse en el tratamiento de la colitis o el IBS asociado con la administración de un inhibidor del punto de control; véase, por ejemplo, Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. En algunas de tales formas de realización, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, puede formularse para exhibir una baja biodisponibilidad y/o para ser dirigido para la administración en el tracto gastrointestinal. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense N.° 6.531.152.

[00905] También se proporciona un método para inhibir la actividad de la quinasa RET en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula I. En una forma de realización, el contacto es in vitro. En una forma de realización, el contacto es in vivo. En una forma de realización, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un sujeto que tiene una célula que tiene actividad de la quinasa RET. En algunas formas de realización, la célula es una célula cancerosa. En una

forma de realización, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en la presente. En algunas formas de realización, la célula cancerosa es una célula cancerosa asociada a RET. En algunas formas de realización, la célula es una célula gastrointestinal.

[00906] También se proporciona un método para inhibir la actividad de la quinasa RET en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula I. En una forma de realización, el contacto es in vitro. En una forma de realización, el contacto es in vivo. En una forma de realización, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un sujeto que tiene una célula de mamífero que tiene actividad de la quinasa RET. En algunas formas de realización, la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero. En una forma de realización, la célula cancerosa de mamífero es cualquier cáncer como se describe en la presente. En algunas formas de realización, la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a RET. En algunas formas de realización, la célula de mamífero es una célula gastrointestinal.

[00907] Como se usa en la presente, la expresión “poner en contacto” se refiere a unir las porciones indicadas en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" una quinasa RET con un compuesto proporcionado en la presente incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una quinasa RET, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la quinasa RET.

[00908] También se proporciona en la presente un método de inhibición de la proliferación celular, in vitro o in vivo, en donde el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[00909] La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno asociado a la quinasa RET, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular, o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en la presente. La cantidad de un compuesto de la Fórmula I

que corresponde a esta cantidad variará según factores, tales como el compuesto particular, la enfermedad o afección y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del paciente que necesita el tratamiento; sin embargo, se puede determinar de manera rutinaria por una persona del oficio de nivel medio.

[00910] Cuando se usan agentes farmacéuticos, los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar por varias vías, según si se desea tratamiento local o sistémico y según el área que se desea tratar. La administración puede ser tópica (que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas, que incluyen la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosis formulada para la administración una vez al día o dos veces al día (BID). La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o la administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una única dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Los portadores, las bases acuosas, en polvo u oleosas y los espesantes farmacéuticos convencionales pueden ser necesarios o deseables.

[00911] También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. Para fabricar las composiciones proporcionadas en la presente, el ingrediente activo se mezcla generalmente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se coloca dentro de tal portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, un sachet, un papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, caramelos, sachets, obleas, elíxires, 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 dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En una forma de realización, la composición se formula para la administración oral. En una forma de realización, la composición se formula como un comprimido o cápsula.

[00912] Las composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico se pueden formular en una forma de dosis unitaria, en donde cada dosis contiene de alrededor de 5 a alrededor de 1.000 mg (1 g), más habitualmente, de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg, del ingrediente activo. La expresión "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como formas de dosis unitarias para sujetos humanos y otros pacientes; en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto de la Fórmula I como se proporciona en la presente) calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[00913] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg del ingrediente activo. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen de alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg, de alrededor de 15 mg a alrededor de 20 mg, de alrededor de 20 mg a alrededor de 25 mg, de alrededor de 25 mg. mg a alrededor de 30 mg, de alrededor de 30 mg a alrededor de 35 mg, de alrededor de 35 mg a alrededor de 40 mg, de alrededor de 40 mg a alrededor de 45 mg, o de alrededor de 45 mg a alrededor de 50 mg del ingrediente activo.

[00914] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen de alrededor de 50 mg a alrededor de 100 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 200 mg a alrededor de 250 mg, de alrededor de 250 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 350 mg a alrededor de 400 mg, o de alrededor de 450 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

[00915] En algunas formas de realización, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de alrededor de 500 mg a alrededor de 1.000 mg del ingrediente

activo. Una persona del oficio de nivel apreciará que esto incluye compuestos o composiciones que contienen de alrededor de 500 mg a alrededor de 550 mg, de alrededor de 550 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 600 mg a alrededor de 650 mg, de alrededor de 650 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 700 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg, de alrededor de 800 mg a alrededor de 850 mg, de alrededor de 850 mg a alrededor de 900 mg, de alrededor de 900 mg a alrededor de 950 mg, o de alrededor de 950 mg a alrededor de 1.000 mg del ingrediente activo.

[00916] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en una cantidad que varía de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg. En algunas formas de realización, el compuesto proporcionado en la presente se puede administrar en una cantidad de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg, de alrededor de 5 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, de alrededor de 10 mg/kg a alrededor de 40 mg/kg, de alrededor de 15 mg/kg a alrededor de 45 mg/kg, de alrededor de 20 mg/kg a alrededor de 60 mg/kg, o de alrededor de 40 mg/kg a alrededor de 70 mg/kg. Por ejemplo, de alrededor de 5 mg/kg, de alrededor de 10 mg/kg, de alrededor de 15 mg/kg, de alrededor de 20 mg/kg, de alrededor de 25 mg/kg, de alrededor de 30 mg/kg, de alrededor de 35 mg/kg, de alrededor de 40 mg/kg, de alrededor de 45 mg/kg, de alrededor de 50 mg/kg, de alrededor de 55 mg/kg, de alrededor de 60 mg/kg, de alrededor de 65 mg/kg, de alrededor de 70 mg/kg, de alrededor de 75 mg/kg, de alrededor de 80 mg/kg, de alrededor de 85 mg/kg, de alrededor de 90 mg/kg, de alrededor de 95 mg/kg, o de alrededor de 100 mg/kg. En algunas formas de realización, dicha administración puede ser una administración una vez al día o dos veces al día (BID).

[00917] El compuesto activo puede ser eficaz en un rango de dosificación amplio y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la cantidad real de compuesto que se administra la determinará un médico, en función de las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección que se desea tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto que se administrará, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

[00918] En la presente se proporcionan kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a RET, tales como el cáncer o el síndrome del intestino irritable (IBS), que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes de equipos farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, recipientes adicionales, etc., como será evidente para las personas del oficio de nivel medio. Las instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

[00919] Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que tanto los ensayos in vivo como in vitro que usan modelos de células y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno determinado.

[00920] Una persona del oficio de nivel medio reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos que incluyen los ensayos de eficacia y rango de dosis primero en seres humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica clínica y médica.

EJEMPLOS

[00921] Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A

Ensayo de enzimas RET

[00922] Los compuestos de la Fórmula I se cribaron para determinar su capacidad para inhibir la quinasa RET mutante de tipo silvestre y V804M mediante el uso de la tecnología de ensayo HTRF® KinEASE™-TK de CisBio. Brevemente, el dominio citoplasmático de RET humano recombinante etiquetado con GST del terminal N (en el extremo aa 658) de Eurofins (0,25 nM de RET; catálogo N.° 14-570M) o el dominio citoplasmático de RET mutante V804M humano recombinante etiquetado con GST del terminal N (extremo aa 658) de Millipore (0,25 nM de enzima; catálogo N.° 14-760) se incubó con 250 nM de biotina del sustrato TK (CisBio, parte del catálogo N.° 62TK0PEC) y 1 mM de ATP junto con el compuesto de prueba en un amortiguador que consistía en 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$, Triton X-100 al 0,01% y DMSO al 2% en un volumen de 8 µL. Los compuestos se prepararon típicamente en una dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregaron al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de una incubación de 30 minutos a 22°C, la

reacción se inactivó mediante la adición de 8 µL de solución de inactivación que contenía 31,25 nM de Sa-XL665 y 1X TK-ab-criptato en un amortiguador de detección de HTRF (todo de CisBio, parte del catálogo N.° 62TK0PEC). Después de 1 hora de incubación a 22°C, el grado de reacción se determinó mediante el uso de un lector de placas multimodo PerkinElmer EnVision a través de detección de longitud de onda dual HTRF, y se calculó el porcentaje de control (POC) mediante el uso un factor de emisión radiométrico. Se determinó 100 POC sin utilizar compuestos de prueba y se determinó 0 POC mediante el uso de reacciones de control inactivadas previamente. Los valores de POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros, y la IC_{50} se define como la concentración de inhibidor en la cual el POC es igual a 50 para la curva ajustada. Los valores de IC_{50} para los compuestos evaluados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 5.

[00923] **Ejemplo B**

[00924] Ensayo de células RET

[00925] La potencia celular de un compuesto que inhibe la quinasa RET se determinó en células HEK-293 que expresan una proteína de fusión Kif5b-RET. Brevemente, las células HEK-293 que expresan una proteína de fusión Kif5b-RET se colocaron en placas a 50K células/cavidad en placas recubiertas con poli-D-lisina de 96 cavidades el día anterior al ensayo. Las células se incubaron durante 1 hora con el compuesto de prueba en DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco) a una concentración final de DMSO del 0,5%. Los compuestos se prepararon típicamente en una dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregaron al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de 1 hora, se retiró el medio, se fijaron las células con formaldehído al 3,8% durante 20 minutos, se lavaron con PBS y se permeabilizaron durante 10 minutos con metanol al 100%. Luego, las placas se lavaron con Tween20 al 0,05% en PBS y se bloquearon con solución de bloqueo de LI-COR (catálogo de LI-COR N.° 927-40000) durante 1 hora. Las placas se lavaron con Tween20 al 0,05% en PBS, luego se incubaron con anticuerpo anti-fosfo-RET (Tyr1062) (catálogo de Santa Cruz N.° sc-20252-R) y anticuerpo anti-GAPDH (catálogo de Millipore N.° MAB374) durante 2 horas. Las placas se lavaron con Tween20 al 0,05% en PBS y se incubaron con anticuerpos secundarios anti-680 de conejo (catálogo de Molecular Probes N.° A21109) y anti-800 de ratón (catálogo de LI-COR N.° 926-32210) durante 1 hora. Todos los anticuerpos se diluyeron en un bloqueo LI-COR que contenía Tween al 0,05%. Las placas se lavaron con Tween20 al 0,05% en PBS, se agregaron 100 µL de PBS a cada cavidad, y las placas se leyeron

en un lector de placas fluorescentes LI-COR Aerius. La señal de fosfo-RET se normalizó a la señal de GAPDH. Se determinó 100 POC (porcentaje de control) sin utilizar compuestos de prueba y se determinó 0 POC con 1 μM de un inhibidor de control. Los valores de POC se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros. El valor IC_{50} es el punto donde la curva cruza 50 POC. Los valores de IC_{50} para los compuestos evaluados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 5.

[00926] Ejemplo C

[00927] Ensayo de mutante RET G810R

[00928] La potencia de un compuesto que inhibe la quinasa RET mutante G810R se determinó mediante el uso de la tecnología de ensayo Kinease-TK HTRF de CisBio. Los ensayos contenían RET mutante G810R producido en Array Biopharma, Inc. (1 nM de enzima - p1982 Lot. N.° 160713. La quinasa se incubó con 250 nM de biotina del sustrato TK (CisBio, parte del catálogo N.° 62TK0PEC) y 1 mM de ATP junto con el compuesto de prueba en un amortiguador que consistía en 25 mM de HEPES, pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$, Triton X-100 al 0,01% y DMSO al 2% en un volumen de 8 μL. Los compuestos se prepararon típicamente como una dilución en serie de tres veces en DMSO y se agregaron al ensayo para obtener la concentración final apropiada. Después de una incubación de 60 minutos a 22°C, la reacción se inactivó mediante la adición de 8 μL de solución de inactivación que contenía 31,25 nM de Sa-XL665 y 1x TK-Ab-criptato en un amortiguador de detección de HTRF (todo de CisBio, parte del catálogo N.° 62TK0PEC). Después de 1 hora de incubación a 22°C, el grado de reacción se determinó mediante el uso de un lector de placas multimodo PerkinElmer EnVision a través de detección de longitud de onda dual HTRF, y se calculó el porcentaje de control (POC) mediante el uso un factor de emisión radiométrico. Se determinó cien POC sin utilizar compuestos de prueba y se determinó 0 POC mediante el uso de reacciones de control inactivadas previamente. Una curva logística de 4 parámetros se ajustó a los valores de POC como una función de la concentración del compuesto, y el valor IC_{50} fue el punto donde la curva de mejor ajuste cruzó 50 POC.

[00929] Tabla 5. IC_{50} de compuestos evaluados en el ensayo de los Ejemplos A, B y C

Ej. N.°	Enzima RET (tipo silvestre) IC_{50} (nM)	Enzima RET (V804M) IC_{50} (nM)	IC_{50} de célula KIF5B-RET pTYR1062 (nM)	Enzima RET (G810R) IC50 (nM)
1	91,5	758,2	205,6	1026
2	1891,7	3930,6	N/A	N/A

3	82,9	587,7	143	N/A
4	231,4	1969,1	N/A	N/A
5	457,3	3808,5	N/A	3669
6	1518,4	N/A	N/A	N/A
7	105,5	1107,7	364	N/A
8	41,5	285,3	146,2	N/A
9	18,8	24,6	9,8	128
10	61,2	264,4	163,8	N/A
11	93,6	511,3	722,8	N/A
12	34,8	328,3	212,8	N/A
13	23,1	127,2	54,8	N/A
14	199,1	817,4	N/A	N/A
15	264,6	1038,8	N/A	N/A
16	69,9	199,1	61,1	N/A
17	165,4	1874,7	N/A	N/A
18	54,7	632,3	366,1	N/A
19	24,6	120,1	20,6	N/A
20	336,9	1571,7	N/A	N/A
21	15,5	70,6	25,5	N/A
22	16,6	138,1	38	N/A
23	15,6	83,9	43,3	N/A
24	49	355	310	N/A
25	38,1	207,5	330	N/A
26	40,6	183,2	165,6	N/A
27	15,3	50,4	8,3	636
28	158	1020,9	N/A	N/A
29	15,5	54,6	8,4	613
30	49,6	236,4	41,1	N/A
31	75,8	316,4	137,9	N/A
32	90,2	502,2	97,8	N/A
33	44,5	215,2	20,8	N/A
34	64,9	402,2	72,2	N/A
35	8,4	17,3	2,7	133
36	8	20,2	6,3	N/A
37	16	39,3	4,7	N/A
38	13,3	22	3,6	N/A
39	17,2	54,3	12,7	550
40	18,5	70	16,8	632
41	80,2	248,9	48	N/A
42	6,7	13,6	1,5	N/A
43	12,2	21	5,4	N/A
44	20,7	108,2	31,6	195
45	6,3	20,9	2,9	37
46	14,5	44,5	11,2	N/A
47	13,7	34,8	4,2	64
48	10	17,3	2,5	N/A
49	29,6	169	34,6	1375
50	67,8	585,6	135,5	N/A
51	112,7	442,8	N/A	N/A
52	20,1	49,7	2	N/A
53	14,4	27,9	1,3	N/A
54	10,8	21,1	1,2	N/A
55	22,9	70,7	3,4	N/A

56	13,9	35,9	1,2	N/A
57	14,8	94,5	12,5	N/A
58	68,6	692,1	153,1	N/A
59	74,3	401,5	170,7	N/A
60	50,5	194,2	93	N/A
61	22,4	97,5	17,8	N/A
62	13,4	31,9	1,7	92
63	66,5	511,9	150,1	N/A
64	19,2	69	10	628
65	9,1	45,7	6,1	N/A
66	9,1	27,5	1,5	N/A
67	21,6	49,9	11,4	N/A
68	19	64,8	13,3	N/A
69	14,9	49,7	11,7	N/A
70	16,4	46,4	10,1	N/A
71	74,6	586,8	80	N/A
72	14,7	46,2	2	N/A
73	16,3	49,1	1,9	N/A
74	11,5	57,4	10,3	N/A
75	24,6	50,2	4,7	N/A
76	23,9	77,6	54,9	N/A
77	16,5	33,3	3	N/A
78	25	34,5	2	280
79	43,3	105,7	6,3	755
80	13,9	25,9	2	N/A
81	11,2	27	2,6	N/A
82	61,3	250,6	58,5	N/A
83	34,2	79,6	6,8	1711
84	25,5	128,8	45,6	N/A
85	39,8	150,8	91,3	N/A
86	16,7	72,5	20	N/A
87	5,3	30,7	9,7	463
88	26,2	71	4,2	N/A
89	26,9	282,8	38,7	N/A
90	29,3	153,9	30,8	N/A
91	13,3	52,7	7,9	N/A
92	11,3	40,3	6,4	N/A
93	9,4	19	1,8	N/A
94	16,8	28,8	3,7	N/A
95	79,9	478,5	1667	N/A
96	48,9	311,9	689,8	N/A
97	137,5	602,4	N/A	N/A
98	208,9	1549,4	N/A	N/A
99	21,1	100,7	265,2	N/A
100	38	100,5	10,6	N/A
101	12,8	29,7	1,2	N/A
102	11,8	27,5	1	N/A
103	61,8	323,2	57,7	N/A
104	10,7	20,4	3,1	N/A
105	11,2	25	1,2	96
106	24,7	90,3	12,2	N/A
107	12,4	51,6	9,4	N/A
108	12,6	73,9	5,6	N/A

109	18,3	65,2	30	N/A
110	22,6	42,8	44,4	N/A
111	25,3	255,8	40	N/A
112	40,4	243,5	48,5	N/A
113	70,5	237,4	168,4	N/A
114	65,6	106,8	37,4	N/A
115	155,9	321,8	N/A	N/A
116	86,9	578	136,1	N/A
117	46,2	160	39,1	N/A
118	49,8	352,6	51	N/A
119	69,9	119,7	34,9	N/A
120	177,4	846,1	N/A	N/A
121	276,1	1622,5	N/A	N/A
122	124,3	580,7	N/A	N/A
123	51,1	123,4	73,6	N/A
124	31,3	104,4	8,9	N/A
125	24,1	134,3	32,7	N/A
126	222,4	1516,6	N/A	N/A
127	43,2	191,1	26,5	N/A
128	94,8	584,7	113,7	N/A
129	21,7	37,8	3,2	N/A
130	21	40,5	3,5	N/A
131	21	40,7	3,5	N/A
132	24,8	68,4	7,6	N/A
133	16	31,1	2,4	N/A
134	34,5	187,9	68,2	N/A
135	22,1	151,2	41,8	N/A
136	31,9	196,3	130,5	N/A
137	30,3	242,4	226,8	N/A
138	164,5	1108,6	N/A	N/A
139	12,4	22,8	1,4	N/A
140	7,9	47	9,2	N/A
141	48,1	346,6	115,6	N/A
142	56	405,5	169,2	N/A
143	50,1	310,5	377,3	N/A
144	9,8	22,2	1,1	N/A
145	32,3	118,3	9,1	N/A
146	19,1	47,6	1,6	N/A
147	18,5	44,7	5,6	N/A
148	102,7	1153,6	N/A	N/A
149	131,8	1076,2	N/A	N/A
150	133,2	1117,3	N/A	N/A
151	39,5	129,6	77,2	N/A
152	49,9	163,6	106	N/A
153	230,6	2403,5	N/A	N/A
154	142,6	962,4	N/A	N/A
155	21,3	97,2	44,1	N/A
156	28,4	108	31	N/A
157	21,3	47,2	10,2	N/A
158	1716,6	10000	N/A	N/A
159	25,3	181,2	49,7	N/A
160	91	512,3	294,2	N/A
161	8,7	19,2	6,1	N/A

162	17,4	45,7	9,8	N/A
163	28,8	104,4	34,9	N/A
164	358,2	4281,1	N/A	N/A
165	14,6	60,1	37,6	N/A
166	1023,9	10000	N/A	N/A
167	16,7	39,3	9,2	N/A
168	5,8	14,6	5,2	N/A
169	8,2	35,3	13,7	N/A
170	44,3	260,8	162,6	N/A
171	29,3	134,2	89,7	N/A
172	338,7	3403,3	N/A	N/A
173	1976,5	10000	N/A	N/A
174	9,8	17,8	3,2	N/A
175	75,8	417,4	272,4	N/A
176	26,4	77,5	18,4	N/A
177	20,9	46	13,3	N/A
178	73,2	429,1	354,2	N/A
179	27,1	139	59,6	N/A
180	68,6	328,6	362,8	N/A
181	83,6	478	78,6	N/A
182	191,5	1299,6	N/A	N/A
183	15,4	41,2	23,4	N/A
184	40	379,3	271	N/A
185	10,4	93,9	50	N/A
186	15,5	68,9	25,4	N/A
187	5	15,2	8,3	N/A
188	13,7	75,5	44,6	N/A
189	9,2	35	36,7	N/A
190	22,4	201,9	39,1	N/A
191	93,7	1197,3	968,7	N/A
192	12,9	50,5	27,3	N/A
193	21,1	73,8	26,2	N/A
194	70,3	585,5	165,6	N/A
195	124,6	1864,5	N/A	N/A
196	16	200,5	29,5	N/A
197	45,3	316,2	179,3	N/A
198	18,3	126,7	61,7	N/A
199	14,7	107,5	40,3	N/A
200	554,4	4088,7	N/A	N/A
201	10,5	22,7	4,5	165
202	11,6	26,5	18,9	181
203	9,2	68,3	23,3	N/A
204	82,3	813,1	N/A	495
205	10,7	62,1	6,5	275
206	13,8	91,1	44,2	N/A
207	18	92,7	27	496
208	20	87,2	23,9	N/A
209	11	141,8	36,3	N/A
210	19,7	272,8	94,7	1600
211	84	767,9	445,1	8099
212	19,2	69,4	12	286
213	16,3	137,4	34,3	N/A
214	21,4	38,4	14,2	N/A

215	30,2	272	110,6	N/A
216	195,9	1574,7	N/A	N/A
217	7,9	45,3	15,5	N/A
218	25,3	222	69,5	N/A
219	17,3	109,2	43,9	N/A
220	33	229,7	57,2	N/A
221	10,9	49,9	16,3	N/A
222	22,2	59,5	6,3	N/A
223	193,6	1614,9	N/A	N/A
224	14,4	84,5	14,5	N/A
225	39,1	316,7	141,6	N/A
226	16,9	152,4	20,9	N/A
227	18	140,5	26,5	N/A
228	33,5	411,4	64,8	N/A
229	10,3	213,5	140,45	N/A
230	251,3	3206,5	N/A	N/A
231	12,8	56,9	7,6	N/A
232	22,1	122,9	127,3	N/A
233	10,5	44	5,3	N/A
234	15,1	49,8	5,2	N/A
235	26,9	155	32,1	N/A
236	30,3	132,7	22,4	N/A
237	23,9	74,7	12,6	1169
238	99	573,7	260,9	N/A
239	11,9	33,8	4,6	253
240	15,4	51	4,5	245
241	21,7	131	18,1	834
242	13,2	96,2	18,9	284
243	10,6	69,3	9,4	303
244	19,9	91,1	20,9	353
245	36,1	218,5	56,3	1675
246	38,5	299,6	85	3494
247	55,2	306	145,4	N/A
248	11,3	55,2	25,4	N/A
249	46,4	181,6	27,5	N/A
250	76,5	508,2	98,8	N/A
251	8,4	31,7	16,7	N/A
252	8	16,8	5,4	N/A
253	25,3	61,3	38,8	N/A
254	120,1	298,9	N/A	N/A
255	30,7	69,1	12,4	N/A
256	24,5	86,8	51,2	N/A
257	20,3	88,7	30,6	N/A
258	12,3	19,2	1,2	N/A
259	16,8	39,1	10,8	N/A
260	131,7	534,8	N/A	N/A
261	24,6	154,7	86,9	N/A
262	49,4	337,2	88,8	N/A
263	90,8	888,2	318,9	N/A
264	30,4	118,7	26,8	N/A
265	7,6	19,3	10,8	N/A
266	29,4	182,5	32,5	N/A
267	18,1	67,1	15,9	N/A

268	23,3	128,6	23,1	N/A
269	18,8	70,2	4,9	N/A
270	16,9	44,8	10,5	N/A
271	44,9	137,3	8,6	N/A
272	17,9	55,2	14,7	N/A
273	21,3	41,6	7,9	N/A
274	16,5	64,2	20,2	N/A
275	39,9	460,1	124,3	N/A
276	640,7	4408,8	N/A	N/A
277	29,8	242,6	74,9	779
278	22,7	186,3	108,5	858
279	33,4	147,7	20,2	N/A
280	226,2	620,7	N/A	N/A
281	23	140,8	65,3	N/A
282	36,1	144,6	31,6	2304
283	17,1	83,7	18,1	1077
284	76,6	693,1	141,6	5741
285	103,4	961,7	N/A	10000
286	29,8	93,8	14,1	864
287	17,3	77,8	9,1	N/A
288	16,1	80	7,7	N/A
289	18	119,4	52,4	N/A
290	17,3	158,3	80,5	N/A
291	95,4	895,5	956,6	N/A
292	14,7	122,6	36,4	N/A
293	106,2	904,7	N/A	N/A
294	15,1	244,4	111,3	N/A
295	29	81,4	19,7	N/A
296	50,8	247,6	110,8	N/A
297	121	737,2	N/A	N/A
298	94,9	606,4	251,1	N/A
299	6,8	14,9	5,6	N/A
300	14,8	57,4	13,3	N/A
301	6,1	32,6	4,7	52
302	11,8	26,7	13,7	74
303	14,1	28,7	4,6	73
304	22,1	68,3	10,3	136
305	10,7	47,2	5,8	75
306	23,3	95,2	4,3	239
307	25,5	39,8	395,1	N/A
308	11,3	28,8	14,5	329
309	7,6	18,1	18	N/A
310	14,7	30,8	3,2	67
311	8,3	15,4	3,7	28
312	7,7	35,3	10	43
313	52,1	230,2	107,6	N/A
314	14,2	30,7	13,9	66
315	16,5	50,2	12	164
316	18,8	47,5	9,4	165
317	25,9	69,7	6,6	104
318	6,6	15,8	3,5	32
319	17,8	85,6	9,3	160
320	20,6	59,3	3,7	N/A

321	9,8	37,3	14,3	65
322	13,7	27,4	8,9	73
323	16,1	30,5	3,6	69
324	8,7	22	1,4	30
325	17,1	70,9	23,4	255
326	103,9	661,8	203,1	N/A
327	13,2	22,8	11,7	N/A
328	14,9	109,7	19,4	N/A
329	112	751	225,8	N/A
330	165,9	745,5	N/A	N/A
331	18,9	137,3	34,5	N/A
332	11	48,3	29,8	N/A
333	963,6	6081	N/A	N/A
334	6,6	28,5	18,1	79
335	68,7	221,2	172,9	163
336	16,6	88,9	30,8	241
337	391,6	1085,9	N/A	1000
338	11	33,7	15	52
339	726,9	2657,9	N/A	5804
340	12,9	33,5	2,2	92
341	7,6	12	4,4	21
342	12,4	32	7,6	58
343	15,1	50,4	20	80
344	27,1	233,5	58,7	168
345	717	3887,4	N/A	3617
346	135	1472,2	N/A	N/A
347	189,6	1812,1	N/A	N/A
348	31,1	135,4	71,8	N/A
349	101,1	627,6	131	N/A
350	21,7	185,6	43,4	N/A
351	133,5	1286,4	N/A	N/A
352	89,6	1553,9	229,9	N/A
353	87,6	647,4	148,9	N/A
354	53	542,9	137,6	N/A
355	210	2822,4	N/A	N/A
356	159,5	2217,3	N/A	N/A
357	194,6	1446,7	N/A	N/A
358	7,6	41,3	7,6	38
359	10,9	56,9	7	123
360	88,9	833,3	277,9	N/A
361	11,7	74,4	9,2	90
362	4,4	16,9	4,7	19
363	5,5	22,7	3,3	35
364	104,8	972,1	N/A	N/A
365	347,5	3719,7	N/A	N/A
366	451,4	2866,2	N/A	N/A
367	37,1	89,4	41	N/A
368	22,6	69,6	5,5	159
369	34,3	55,4	5,2	92
370	19,6	111,5	24,6	N/A
371	4,2	19,7	23,6	24
372	18,3	55	18,6	109
373	29,7	233,8	116,5	N/A

374	9,8	58,5	23,9	43
375	155,4	749,7	N/A	1073
376	93	428,3	168,4	1069
377	57,7	314,8	39,4	754
378	N/A	N/A	N/A	N/A
379	8,8	21,8	4,8	54
380	7,1	14,7	6,3	41
381	10,3	24,7	15,1	N/A
382	20,5	62,9	8,8	N/A
383	21,5	43,4	18,3	62
384	5,7	14	2,6	22
385	5,8	26,4	4,7	37
386	9,7	101,9	9,8	67
387	52,7	497	429,3	327
388	22	71	18,6	75
389	13,4	26	1,3	124
390	11,1	37,2	4,3	63
391	6,7	10,6	2	21
392	48,9	212,5	54,2	458
393	6,4	52,8	9,3	58
394	7,5	31	3,5	39
395	26,4	102,8	146,9	146
396	26,5	87,5	115,8	114
397	17,5	40,2	16,8	86
398	230,7	2422,2	N/A	8419
399	26,1	56,9	4,1	319
400	13,7	36,6	8,2	189
401	19	33,6	2,9	109
402	11,7	18,5	3,2	71
403	22,3	37,1	2,1	182
404	12,2	31,2	20,7	94
405	8	28,2	12,7	N/A
406	12,2	54,9	19,1	73
407	14	47,5	19,7	42
408	30,2	239,8	72,6	N/A
409	8,9	12,7	3,3	N/A
410	8,7	14,3	3,9	N/A
411	150,2	1078,2	N/A	N/A
412	17,3	89,7	13,6	N/A
413	637	3424,7	N/A	5467
414	15,8	50,1	16,5	145
415	6,9	24	5,6	N/A
416	8,6	38,6	8,6	N/A
417	32	58	204,9	89
418	340,2	473,3	N/A	N/A
419	106,5	176,3	N/A	N/A
420	147,4	227,9	N/A	N/A
421	25,7	61,9	70,1	159
422	16,5	30,7	28,9	116
423	23,6	54,1	38,2	144
424	42,2	32,4	137,4	273
425	31,2	70,3	74	195
426	238,4	457	N/A	N/A

427	41,8	72,8	152,3	1122
428	47,5	104,2	141,5	N/A
429	56,2	222,5	745,3	4107
430	334,7	542	N/A	N/A
431	38,2	102	47,8	854
432	32,2	81,2	9,5	239
433	20,2	48,5	2,7	90
434	6,2	45,2	7,7	32
435	12,4	35,2	2,7	57
436	19,3	96,2	8,7	182
437	21,8	87,2	9,4	95
438	14,9	92,8	28,2	68
439	22	142,6	16,3	118
440	13,2	30	5	N/A
441	12,4	49,9	13,8	231
442	15	56,2	6,9	70
443	12,6	47,7	6,5	111
444	15,2	60,4	12,7	N/A
445	19,6	161,3	17,2	89
446	26,2	94,8	52,8	241
447	24,8	163	98,3	N/A
448	22,9	161,9	80,1	N/A
449	85,4	1111,1	417,2	N/A
450	20,8	180,6	38	137
451	15,5	84,5	18,3	86
452	9,8	71,2	22,3	109
453	21,4	158,4	24,8	245
454	20,7	189,5	64,3	195
455	25,8	83,8	16,6	231
456	17,7	42,9	11,9	75
457	74,8	395	238,5	470
458	35,6	239,4	82,4	414
459	12,7	70	461,8	297
460	12,3	87,4	22,9	401
461	45,9	357,6	65,6	725
462	22,9	93	63,2	283
463	34,6	190,7	36,4	454
464	39,5	211,9	32,7	312
465	28,6	121,4	21,7	383
466	41,7	203,7	55,7	N/A
467	383,8	2091,3	N/A	N/A
468	20,1	83,1	17,6	N/A
469	42,9	208,2	139,2	N/A
470	12,5	95,1	29,6	N/A
471	44,7	391,4	88,2	N/A
472	22	171	47,3	N/A
473	19,8	68,1	11	195
474	12,8	141,4	43,5	N/A
475	10,1	69,9	25,6	N/A
476	9,3	62,8	19,5	N/A
477	19,4	173,3	34,7	N/A
478	59,9	613,7	116,5	N/A
479	728,3	2778,9	N/A	N/A

480	317,3	1708	N/A	1739
481	16,6	88,9	30,8	N/A
482	47	N/A	N/A	10000
483	127	508	N/A	N/A
484	590,6	3508,1	N/A	N/A
485	3,7	30,7	32,3	N/A
486	397,9	2303,6	N/A	N/A
487	5,5	35,1	88	78
488	8,4	73	23,9	N/A
489	20,5	484,2	73,9	104
490	913,7	10000	N/A	10000
491	65,1	358	N/A	269
492	20,1	80,5	30,6	55
493	12,8	166,2	17,2	79
494	55,2	307,3	N/A	276
495	40,4	358,1	57,6	176
496	118,7	588,3	N/A	422
497	110,1	573,8	N/A	896
498	71,9	216,1	171,4	194
499	322,1	446,8	N/A	3336
500	108,6	2197,9	N/A	1205
501	276	3898,7	N/A	5553
502	78,1	1145,1	142,1	1034
503	103,7	718,4	N/A	970
504	10,2	64,8	9,5	47
505	250,4	3282,6	N/A	1670
506	432,1	6553,4	N/A	2012
507	49,4	528,9	1223	399
508	45,1	211,1	110,1	292
509	12,8	195,8	38,7	82
510	523,6	6442,1	N/A	10000
511	598	10000	N/A	1111
512	65,7	719,4	235,1	1093
513	13,9	185,6	29	106
514	26,1	101,1	35,7	207
515	141,8	1027,2	N/A	2392
516	114,8	720,7	N/A	944
517	265,9	10000	N/A	10000
518	478	1164,2	N/A	4570
519	10,2	35,1	7,8	42
520	8,2	31,1	5,6	22
521	59,6	402,5	N/A	723
522	12,2	98,4	9,6	56
523	11,2	39,3	7,4	63
524	25	154,3	28	111
525	20,4	207,4	35,2	133
526	24,6	123,5	22,7	94
527	24,4	443,8	104,2	261
528	6,4	14,7	3	18
529	115,8	1111,9	N/A	698
530	534,8	10000	N/A	10000
531	26,9	159,1	34,4	158
532	98,9	471,6	454,3	841

533	454,3	6705,6	N/A	6786
534	107,5	2683,6	N/A	3297
535	173	1520,5	N/A	1050
536	403,9	1511,9	N/A	2854
537	317,9	1394,1	N/A	3052
538	620,6	4423,4	N/A	5231
539	434,8	2716,5	N/A	5008
540	329,1	2134,6	N/A	4435
541	10,6	89,4	5	106
542	28,8	179,5	33,5	209
543	7,8	91,9	10	80
544	21,7	343	25,2	278
545	90,6	N/A	N/A	836
546	29,8	243,3	157,7	274
547	68,6	762,1	388	1382
548	33,5	441,1	320,4	395
549	50,7	688,6	481	1088
550	45,2	724,2	218,7	1219
551	60,5	1990,8	130,9	666
552	44,6	311,3	75,3	394
553	138,2	732,8	N/A	1775
554	255,7	6537,2	N/A	1442
555	19,9	189,4	35	258
556	12,5	22,8	41,8	114
557	29,1	266,5	45,2	420
558	27,7	192,5	34,2	345
559	55,3	508,7	100,1	693
560	23,9	166,7	35,6	280
561	361,7	2985,3	N/A	7429
562	37,6	195,9	25,2	176
563	41,7	176,5	51,6	211
564	11,1	17,9	3,1	39
565	13,7	116,3	23,3	168
566	10,1	147,2	51,7	124
567	7,8	140,2	37,9	66
568	35,5	216,6	141,4	331
569	20,8	59,9	9,9	40
570	7,2	28,9	6,5	44
571	8,9	55,3	5,3	48
572	11,2	67,6	36,7	116
573	15,2	94,1	48,3	155
574	28,5	212,1	65,8	119
575	33,2	165,7	219,1	144
576	439,5	3690,9	N/A	1217
577	203,6	1673,1	N/A	602
578	9,8	43,7	7,6	51
579	9,8	27,4	4,1	32
580	8	25,3	7,4	55
581	8,4	21,4	3,3	35
582	18,2	32,9	11,4	62
583	46,3	308,9	109	642
584	13,7	110,7	23,3	226
585	32,3	304,7	33,4	289

586	25,7	158,9	10,9	251
587	30,8	96,9	13,2	95
588	58,8	513,1	91,4	467
589	57,4	716	136,5	677
590	92,3	443,3	122,6	431
591	122,8	2320,8	N/A	2022
592	25	270,7	54,2	280
593	31,9	245,7	42,2	309
594	30,5	85,6	8,45	71
595	45,5	348,4	55,6	N/A
597	6	13,6	2,2	25
598	10,9	59,1	10,2	48
599	17	35,8	4,8	94
600	14	79,4	17,7	113
601	17	67,7	11	97
602	7,6	49	7,2	61
603	17,2	68	10	158
604	18,2	43,4	5,9	129
605	784,1	3987,4	N/A	6980
606	15,1	119,6	51,7	226
607	21,1	69,4	23,3	320
608	22,9	130,6	488,2	193
609	190,9	983,7	N/A	1113
610	27,1	195,1	142,4	296
611	36	150,3	34,9	457
612	13,9	139,4	225,6	258
613	10	27,2	3,2	48
614	19,3	49,8	9,5	76
615	9,6	24	8,9	62
616	23,6	67,9	10,9	N/A
617	44,9	118,6	15	N/A
618	15,1	148,5	39,4	319
619	14,3	77,4	13,1	286
620	15,8	N/A	19	333
621	16,4	83	22,6	260
622	23	196,5	104,8	582
623	31,3	139,5	20,7	363
624	30,3	280,2	34,8	414
625	105,1	718,3	N/A	3513
626	20,4	112,7	1071,8	415
627	41	254,4	1667	917
628	18,3	272,7	79	259
629	13,7	125,9	43,4	293
630	16,8	87,5	80,6	270
631	29	244,9	23,6	312
632	38,9	98,9	107,8	507
633	14,5	124,1	45,1	165
634	30,1	251,1	71,4	272
635	17,5	94,8	222,9	228
636	30,7	158,7	100,8	315
637	263,6	1952	N/A	2112
638	21,4	237,6	22,4	213
639	105,1	442,8	N/A	1131

640	47,3	166,4	801,5	508
641	13,3	88,7	6,9	86
642	27,1	255,4	19,6	930
643	32,4	183,4	17,6	223
644	25,1	203,8	19,7	185
645	12,4	86	10,6	89
646	30,9	207,8	23,5	159
647	34,9	361,6	50,5	279
648	72	575,9	125,7	888
649	112	793,4	N/A	1029
650	149,6	1088,8	N/A	1017
651	6,5	53,9	48,9	78
652	14,9	181,6	177,5	190
653	12,3	39,5	228,7	108
654	10,2	90,6	10,5	114
655	27,5	79,7	19,8	149
656	6,3	35	4,3	54
657	15,5	86,5	17,7	91
658	19,4	159,3	161,1	191
659	14,7	133,3	14,6	267
660	16,2	106,9	9,1	168
661	36,2	142,4	48,9	274
662	9,8	42,4	10,4	46
663	492,1	5103,1	N/A	10000
664	3959,5	10000	N/A	10000
665	729,5	3613,2	N/A	10000
666	29,6	41,9	27,2	72
667	174,9	493,3	N/A	994
668	45,6	133,5	66,1	604
669	22	59,1	28,8	402
670	18,4	67	17,5	194
671	20,7	75,1	23,1	159
672	13	52,3	23,9	148
673	11,1	65,5	21,4	157
674	39,3	105,4	3,2	279
675	30,2	91	2,4	249
676	12,9	30,1	8	141
677	13,5	26,8	5	61
678	17,9	38,4	2,3	55
679	18	33,3	2,3	135
680	5,2	28,9	12	88
681	42,9	226,1	25,2	311
682	24,9	53,3	4,9	106
683	16,5	90,2	11,5	196
684	15,2	40,9	4,3	122
685	19,6	53,2	7,7	498
686	11	40,7	8,6	174
687	14,8	45,4	13,2	81
688	5	11,5	5,4	109
689	12,7	50,4	9	165
690	3,7	12,6	3,7	42
691	21,9	31,5	3	85
692	9,3	38,9	7,8	128

693	6	63,3	14,1	183
694	27,7	74,2	4,8	161
695	21,8	82,1	28,6	204
696	42,4	61	11,7	277
697	34,7	93	8,4	382
698	6,1	16	81,5	114
699	16	26,5	8,8	153
700	78,7	88,5	N/A	357
701	6,1	21,3	25,1	162
702	10,7	48,3	10,5	130
703	7,2	26,3	14,7	63
704	21,9	87,4	10,9	218
705	4,6	17,8	24,3	131
706	17	121,7	16,5	4540
707	9,1	36,3	11,6	59
708	43	450	372	1044
709	11	32	8	83
710	53	517	103	467
711	6	11	3	26
712	20	191	29	315
713	17	276	90	284
714	32	303	103	747
715	34	132	66	158
716	125	765	N/A	1151
717	23	473	268	1405
718	34	310	85	607
719	16	112	47	123
720	435	3438	938	10000
721	14	30	30	58
722	2	10	3	15
723	3	10	2	13
724	15	95	11	40
725	4	15	2	16
726	44	176	105	214
727	24	195	67	194
728	19	316	80	804
729	7	21	13	35
730	5	12	5	16
731	5	15	8	27
732	96	455	N/A	472
733	434	8002	N/A	10000
734	52	321	80	694
735	56	568	N/A	6169
736	53	993	N/A	10000
737	69	295	105	10000
738	40	304	18	10000
739	68	301	96	10000
740	43	320	119	8460
741	217	1315	N/A	5702
742	4	24	5	648
743	12	63	6	1119
744	40	218	36	1109
745	128	966	N/A	10000
746	28	97	15	1283
747	19	66	12	1490

748	14	81	12	1999
749	25	152	15	2584
750	42	212	23	4308
751	48	256	39	1530
752	143	2665	N/A	10000
753	13	72	7	943
754	7	73	16	543
755	143	1197	483	1305
756	6	50	22	81
757	19	537	41	2375
758	29	164	15	570
759	11	137	11	338
760	53	508	76	2594
761	18	134	13	394
762	12	116	11	239
763	22	124	16	3272
764	79	247	418	351
765	578	3799	N/A	10000
766	23	361	54	351
767	23	196	13	592
768	11	118	16	1984
769	12	162	36	6870
770	4	24	12	63
771	9	26	4	52
772	8	24	4	30
773	12	10000	9	10000
774	8	45	6	51
775	3	16	5	26
776	10	46	11	94
777	3	13	3	25
778	23	129	19	192
779	19	66	13	58
780	21	91	15	328
781	41	90	7	154
782	33	221	92	520
783	3	43	62	76
784	24	77	17	796
785	37	142	20	1475
786	48	179	13	965
787	22	60	8	541
788	23	93	9	983
789	23	159	8	1022
790	8	35	34	268
791	16	77	19	107
792	13	106	18	92
793	8	47	11	76
794	5	32	7	29
795	16	245	25	122
796	5	34	7	21
797	10	30	11	423
798	9	9	11	222
799	21	37	28	274
800	9	21	6	86
801	114	1078	N/A	1744
802	176	818	N/A	1214

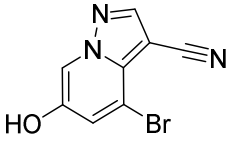
803	62	213	N/A	384
804	71	266	N/A	368
805	33	319	72	301
806	33	180	59	276
807	5	21	6	55
808	6	27	5	51
809	8	37	9	73
810	19	78	13	128
811	7	24	9	94
812	16	83	26	158
813	6	23	8	38
814	8	24	9	64
815	9	37	13	87
816	13	39	24	83
817	7	27	29	80
818	38	253	60	431
819	23	149	55	245

N/A = no disponible

Ejemplos de síntesis

Síntesis de intermediarios sintéticos

[00930] **Intermediario P1**



[00931] 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00932] **Parte A:** Preparación de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina

[00933] Etapa 1: Preparación de ter-butil (mesitilsulfonil)oxicarbamato. A una solución a 0°C de cloruro de 2,4,6-trimetilbencen-1-sulfonilo (10,0 g, 45,72 mmol) y ter-butil hidroxicarbamato (6,088 g, 45,72 mmol) en MTBE (100 mL), se agregó TEA (14,46 mL, 48,01 mmol) por goteo mientras se agitaba. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 30 min más y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción luego se diluyó con agua (100 mL), se ajustó a pH 4 con $HCl_{(ac)}$ 1 N. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título inicialmente como un aceite amarillento, que después de secarse durante la noche en alto vacío se volvió un sólido blanco (12,89 g, 89% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (br s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

[00934] Etapa 2: Preparación de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina. A TFA (117 mL, 1521 mmol) a 0°C se agregó lentamente ter-butil (mesitilsulfonil)oxicarbamato (39,0 g, 124 mmol) durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h y luego se inactivó con la adición secuencial de hielo triturado y agua. La suspensión espesa resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. Sin

permitir que se secara la torta de filtro, los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío cuidadosa seguida de un posterior enjuague con agua (4 L) hasta que el filtrado alcanzara pH 6 (Precaución: existe riesgo de explosión con compuesto seco a temperatura ambiente). La torta de filtro húmeda se absorbió en DCM (150 mL), y se separó la solución bifásica resultante. La capa de DCM se secó en $MgSO_4$ durante 30 min, y luego se filtró y se enjuagó con DCM (420 mL) para obtener el compuesto del título como una solución 0,22 M en DCM.

[00935] **Parte B:** Preparación de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00936] Etapa 1: Preparación de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io. A una solución de O-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (Parte A, 26,6 g, 117 mmol) en DCM (570 mL) enfriada hasta 0°C, se agregó 3-bromo-5-metoxipiridina (22,1 g, 117 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C, luego se trató con 3-bromo-5-metoxipiridina adicional (250 mg, 1,39 mmol) y se agitó durante 2 h más a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (600 mL), se agitó a 0°C durante 10 min, y luego se filtró al vacío, se enjuagó con Et_2O (3 × 250 mL). Después de la reducción en volumen en alrededor de 1/3, el filtrado produjo un precipitado adicional que se recolectó mediante filtración. Ambas tortas de filtro se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (39,3 g, 83% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,25 (br s, 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).

[00937] Etapa 2: Preparación de etil 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato y etil 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato. A una suspensión blanca agitada magnéticamente de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-3-bromo-5-metoxipiridin-1-io (33,24 g, 82,42 mmol) en DMF (82 mL) a temperatura ambiente, se agregó TEA (22,98 mL, 164,8 mmol), y luego se agregó por goteo propiolato de etilo (16,71 mL, 164,8 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 2 d, la reacción se inactivó lentamente mediante adición en porciones a agua helada en agitación rápida (820 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se filtró al vacío. Los sólidos recolectados se enjuagaron con agua y se secaron al aire, lo que produjo los compuestos del título como un sólido naranja en una relación isomérica de alrededor de 4:1 (mediante ^{1}H NMR) con el isómero 6-Br como el isómero principal (21 g). La mezcla isomérica de sólidos húmedos (alrededor de 75% p/p) se usó directamente en la Etapa 3 sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). La relación regioisomérica se

determinó mediante desplazamiento químico de MeO en ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,98 (isómero 6-Br) en comparación con 3,83 (isómero 4-Br).

[00938] 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 etil 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato y etil 4-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de la Etapa 2 (15 g, 50,1 mmol) se agregó a 48% de HBr (114 mL) mientras se agitaba, luego se calentó a 80°C durante 90 min, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró al vacío y se enjuagó con agua. El filtrado acuoso, y la torta de filtro se trataron de manera independiente. La torta de filtro se absorbió en MTBE y se filtró al vacío para retirar impurezas insolubles. El filtrado de MTBE se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina como un sólido beige (alrededor de 98:2 6-/4-Br; 5,08 g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). De manera independiente, el filtrado de la mezcla de reacción acuosa original se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se absorbió en DCM (50 mL) y luego se filtró para retirar sólidos insolubles. La concentración del filtrado de DCM al vacío seguida de la cromatografía en sílice (0 a 50% de EtOAc/hexanos) produjo un segundo lote de 6-bromo-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (Intermediario P1) como un sólido blanco (mancha R_f superior, 2,06 g), así como el compuesto del título de isómero secundario 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (Intermediario P2) también como un sólido blanco (mancha R_f inferior, 1,32 g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

[00939] 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 hasta 0°C, y luego se trató lentamente con $POCl_3$ (6,2 mL, 66 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 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 luego se filtró al vacío. Los sólidos se enjuagaron secuencialmente con agua y MTBE. El sólido recolectado se suspendió en DCM (500 mL) y se agitó en un baño de ultrasonido durante 30 min y se filtró al vacío. El filtrado se retuvo, mientras la torta de filtro se absorbió en agua (300 mL) y se extrajo con DCM. Los extractos

orgánicos, junto con el filtrado de DCM retenido, se combinaron y se secaron en Na_2SO_4 anhidro, luego se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (4,84 g, 86% de rendimiento). MS (apci), m/z = 256,9 (M+H).

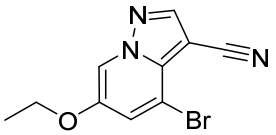
[00940] Etapa 5: Preparación de oxima de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído. A una suspensión de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (4,84 g, 19,0 mmol) en EtOH (253 mL) a temperatura ambiente, se agregaron agua (127 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (1,98 g, 28,5 mmol). Después de agitar a 50°C durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (150 mL) y luego 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 enjuagó secuencialmente con H_2O (500 mL) y MTBE (100 mL) para obtener el compuesto del título como una mezcla 2:1 de E/Z (5,13 g, rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 271,9 (M+H).

[00941] Etapa 6: Preparación de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. La mezcla de E/Z de oxima de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (4,95 g, 18,33 mmol) en anhídrido acético (172,9 mL, 1833 mmol) se agitó a 140°C durante 25 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfrió adicionalmente en un baño de hielo durante 15 min y luego se filtró al vacío y se enjuagó secuencialmente con agua y MTBE para obtener el compuesto del título (3,74 g, 81% de rendimiento). ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

[00942] 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 $AlCl_3$ (79,34 g, 595,1 mmol). En una atmósfera de $N_{2(g)}$, la mezcla resultante se agitó durante 19 h a 76 °C, antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Con el uso de THF (1750 mL) como un solvente de enjuague, la mezcla de reacción se vertió en una suspensión agitada mecánicamente de sulfato de sodio decahidrato (10 eq, 639 g) en THF (1000 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró, y los sólidos se enjuagaron con THF adicional (2 x 250 mL). El filtrado se concentró al vacío, y el sólido resultante se secó en alto vacío durante 3 días para obtener el compuesto del título (46,18 g, 98% de rendimiento) en suficiente pureza para su posterior uso. ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H),

7,64 (3, 1H).

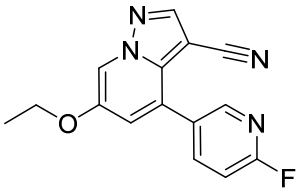
[00943] **Intermediario P5**



[00944] 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00945] Una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1;** 4,0 g, 16,80 mmol) en DMA (100 mL) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (7,0 g, 51 mmol) y yodoetano (2,0 mL, 25 mmol), y luego se agitó durante 3 h a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se inactivó con 1:1 NH_4OH/agua. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se aislaron para obtener el compuesto del título (4,35 g, 97% de rendimiento) en suficiente pureza para su posterior uso.

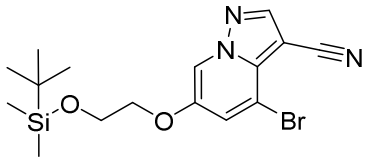
[00946] **Intermediario P6**



[00947] 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00948] En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario 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), $Pd(PPh_3)_4$ (217 mg, 0,188 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (4,70 mL, 9,40). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g),}$ y luego el recipiente se selló. La mezcla se agitó 8 h a 90°C y luego durante la 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 en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (25-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (500 mg, 94% de rendimiento). MS (apci) m/z = 283,1 (M+H).

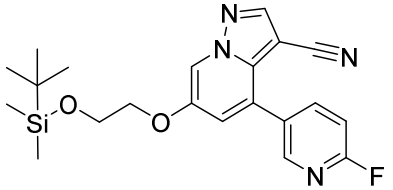
[00949] **Intermediario P25**



[00950] 4-bromo-6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00951] Una mezcla de (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (451 µL, 2,10 mmol), 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1;** 500 mg, 2,10 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (871 mg, 6,30 mmol) en DMF (10,5 mL) se agitó durante 1 día a 50°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos resultantes se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (420 mg, 49% de rendimiento).

[00952] **Intermediario P26**

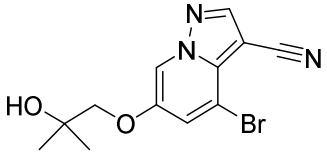


[00953] 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00954] En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario 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), $Pd(PPh_3)_4$ (61,2 mg, 0,530 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (2,65 mL, 5,30). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, y el recipiente se selló. La mezcla se agitó 8 h a 90°C y luego durante la 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 (10 mL) y salmuera (10 mL), luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-15% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título impuro. El material impuro se volvió a someter a cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (351 mg, 80% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6-) 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).

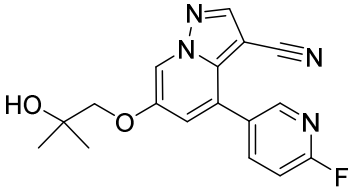
[00955] **Intermediario P41**



[00956] 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00957] En un recipiente de presión, se trató una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1;** 10,0 g, 42,0 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (17,4 g, 126 mmol) en DMF (50 mL) con 2,2-dimetiloxirano (36,9 mL, 420 mmol). Después de sellar el recipiente, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60°C, luego durante 12 h a 85°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla a temperatura ambiente se vertió en agua (400 mL), y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró al vacío, y la torta de filtro se enjuagó con agua. Los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (11 g, 84% de rendimiento).

[00958] **Intermediario P42**

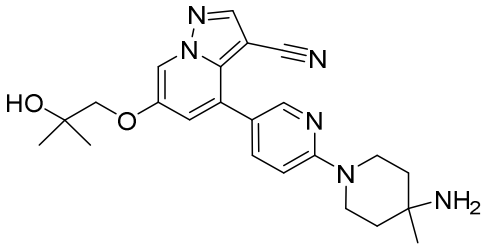


[00959] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00960] Una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario 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 $Ar_{(g)}$, luego se agitó durante 12 h a 85°C en una atmósfera de $N_{2(g)}$. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua fría (1,5 L). El pH de la mezcla se ajustó a alrededor de 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 recolectaron y se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título

(10 g, 95% de rendimiento).

[00961] **Intermediario P46**

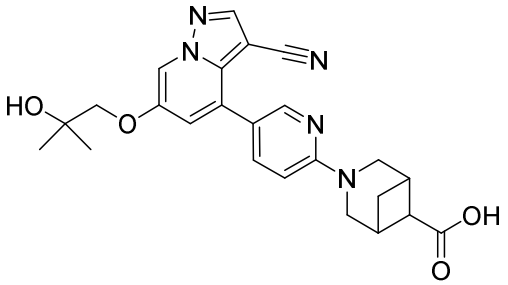


[00962] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00963] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 100 mg, 0,306 mmol) en DMA (2,04 mL) se trató secuencialmente con ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (98,5 mg, 0,460 mmol) y DIEA (107 µL, 0,613 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, luego se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (22,4 mg, 50% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[00964] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (160 mg, 0,307 mmol) en DCM (1,54 mL) se trató con TFA (1 mL, 13,8 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se trató con TFA adicional (1 mL) y se agitó 1 hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (110 mg, 85% de rendimiento). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[00965] **Intermediario P47**

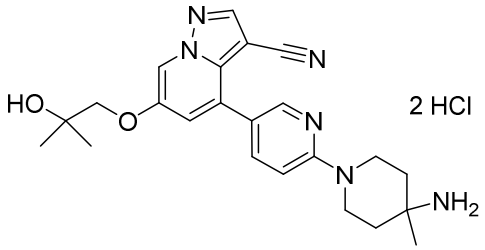


[00966] ácido 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico

[00967] Etapa 1: Preparación de metil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 103,4 mg, 0,3169 mmol) en DMA (2,11 mL) se trató secuencialmente con metil 3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (88,52 mg, 0,5703 mmol) y DIEA (110,7 µL, 0,6337 mmol), y luego se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min. La mezcla se agitó durante la noche a 90°C, luego durante 4 h a 100°C, antes de introducir TEA (0,2 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 100°C y luego durante 4 días a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (134 mg, 58% de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

[00968] Etapa 2: Preparación de ácido 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxílico Una solución de metil 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (134 mg, 0,290 mmol) en EtOH (2,90 mL) se trató con NaOH(ac) 2 M (436 µL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se llevó a pH 4 con la adición de $HCl_{(ac)}$ 2,0 N, y luego la capa acuosa volvió a pH 7 con la adición de $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[00969] **Intermediario P48**

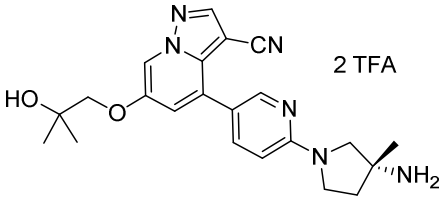


[00970] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[00971] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 2,535 g, 7,768 mmol) en DMSO (6,1 mL) se trató secuencialmente con ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (1,998 mg, 9,322 mmol) y DIEA (4,06 mL, 23,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 80 mL de agua y se diluyó con 80 mL de heptano y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con 25 mL de agua y luego 25 mL de heptano. Los sólidos aislados se secaron al vacío durante 18 horas para obtener el compuesto del título (4,04 g, 99,9% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H)

[00972] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (4,04 g, 7,76 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió hasta 0°C. La reacción se trató con TFA (5,98 mL) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL) y se enfrió hasta 0°C, y luego se trató con ácido clorhídrico, solución 5 a 6N en 2-propanol (15,5 mL, 77,5 mmol) y se agitó durante 15 min a 0°C. La reacción se diluyó con 20 mL de MTBE, se filtró, y los sólidos se enjuagaron con 20 mL de 1:1 MTBE: MeOH. Los sólidos aislados se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (3,37 g, 88% de rendimiento). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[00973] **Intermediario P49**

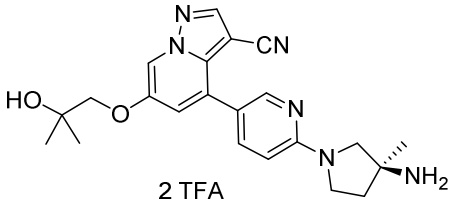


[00974] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-4-(6-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00975] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)carbamato. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 750 mg, 2,30 mmol) y ter-butiléster del ácido (R)-(3-metil-pirrolidin-3-il)-carbámico HCl (644 mg, 3,22 mmol) en DMSO (4,6 mL), se agregó DIEA (1,2 mL, 6,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó 12 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en agua fría y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua. Los sólidos aislados se secaron al vacío durante 48 h para obtener el compuesto del título (1,05 g, 90% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 507,3 (M+H)

[00976] Etapa 2: bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-4-(6-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de (R)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)carbamato (1,05 g, 2,07 mmol) en 3 mL de DCM se trató con TFA (3 mL, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (4 mL) y tolueno (1 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío y se secó al vacío durante 2 días para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 407,3 (M+H).

[00977] **Intermediario P50**



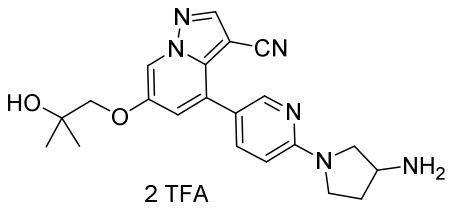
[00978] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-4-(6-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00979] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)carbamato. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 700 mg, 2,15 mmol) y ter-butiléster del ácido (S)-(3-metil-pirrolidin-3-il)-carbámico HCl (601 mg, 3,0 mmol) en DMSO (4,3 mL), se agregó DIEA (1,1 mL, 6,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó 12 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en agua fría y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua. Los sólidos aislados se secaron al vacío durante 48 h para obtener el compuesto del título (950 mg, 87% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 507,3 (M+H)

[00980] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-4-(6-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)carbamato (950 mg, 1,88 mmol) en 3 mL de DCM se trató con TFA (3 mL, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (4 mL) y tolueno (1 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío y se secó al vacío durante 2 días para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[00981] **Intermediario P51**



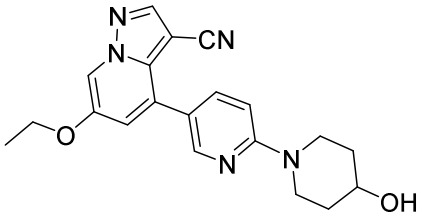
[00982] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00983] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 850 mg, 2,60 mmol) y 3-(ter-butoxicarbonilamino)pirrolidina (679 mg, 3,65 mmol) en DMSO (5,2 mL), se agregó DIEA (1,36 mL, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó 12 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en agua fría y se agitó durante 2 h a temperatura

ambiente. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua. Los sólidos aislados se secaron al vacío durante 48 h para obtener el compuesto del título (1,26 g, 98% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H)

[00984] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (950 mg, 1,88 mmol) en 3 mL de DCM se trató con TFA (3 mL, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (4 mL) y tolueno (1 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío y se secó al vacío durante 2 días para obtener el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

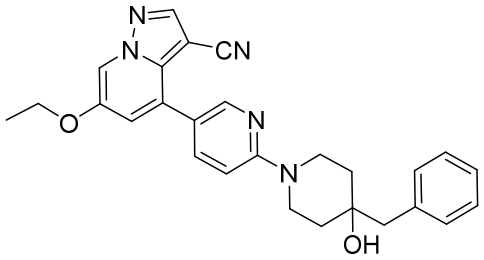
[00985] **Intermediario P52**



[00986] 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00987] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,500 g, 1,77 mmol) en DMSO (3,5 mL), se agregaron TEA (0,741 mL, 5,31 mmol) y piperidin-4-ol (269 mg, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (501 mg, 1,38 mmol, 77,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

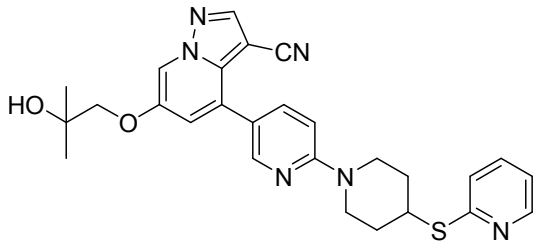
[00988] **Intermediario P53**



[00989] 4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00990] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 30 mg, 0,106 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron TEA (0,044 mL, 0,319 mmol) y 4-bencilpiperidin-4-ol (40,7 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y luego con agua. Los lavados acuosos combinados se extrajeron adicionalmente con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (39 mg, 0,0860 mmol, 80,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[00991] **Intermediario P54**

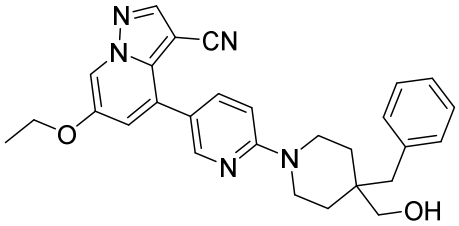


[00992] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iltio)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00993] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 210 mg, 0,64 mmol) y 2-(piperidin-4-ilsulfanil)piridina (357 mg, 1,84 mmol) en DMA (1,6 mL), se agregó TEA (628 µL, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (20 mg, 61% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

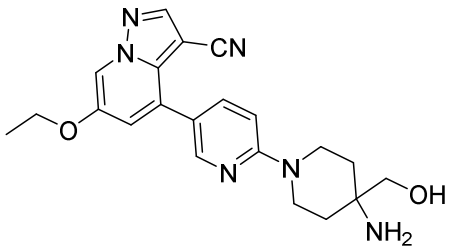
[00994] **Intermediario P55**



[00995] 4-(6-(4-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[00996] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 100,5 mg, 0,3560 mmol) en DMSO (3 ml), se agregaron (4-bencilpiperidin-4-il)metanol clorhidrato (151,5 mg, 0,6267 mmol) y carbonato de cesio (812,0 mg, 2,492 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (118,2 mg, 0,2528 mmol, 71,00% de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[00997] **Intermediario P56**



[00998] 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

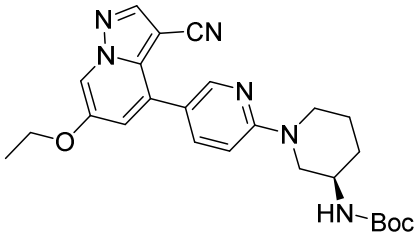
[00999] Etapa 1: Preparación de metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 303,4 mg, 1,075 mmol) en DMSO (21,50 mL), se agregaron metiléster del ácido 4-N-

boc-amino-piperidin-4-carboxílico (416,5 mg, 1,612 mmol) y carbonato de potasio (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 en $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (76,7 mg, 13,7% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

[001000] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato. A una solución de borohidruro de litio (0,0120 mL, 0,365 mmol) en THF (0,912 mL), se agregó metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato (47,5 mg, 0,0912 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 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 en $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un producto crudo (65,9 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[001001] 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 ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato (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 temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DCM y se lavó con Na_2CO_3 saturado. La fracción acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (35,6 mg, 68% de rendimiento). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

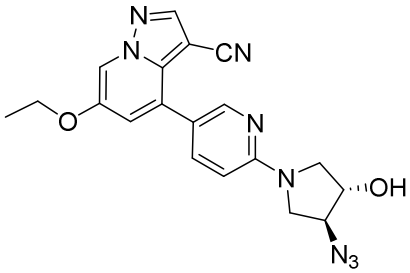
[001002] **Intermediario P57**



[001003] ter-butil (R)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato

[001004] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,147 g, 0,521 mmol) en DMSO (1 mL), se agregaron ter-butil (R)-piperidin-3-ilcarbamato (209 mg, 1,04 mmol) y carbonato de potasio (216 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 72 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,216 mmol, 41,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[001005] **Intermediario P58**



[001006] 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

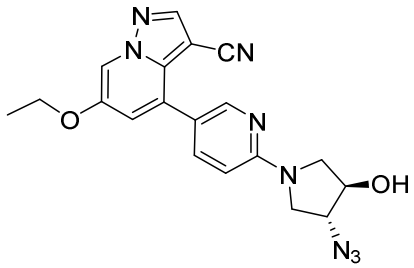
[001007] Etapa 1: <u>Preparación de (3S,4S)-ter-butil 3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato.</u> Una solución de ter-butil 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato (15,42 g, 83,25 mmol), cloruro de (R)-N,N”-Bis(3,5-di-ter-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexandiaminocromio(III) (0,5904 g, 0,8325 mmol), carbonato de potasio (13,81 g, 99,90 mmol), y azidotrimetilsilano (12,79 ml, 91,58 mmol) se roció con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con gel de sílice (30 g) y agua (2 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h más. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (18,5 g, 81,05 mmol, 97,36% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2.

[001008] Etapa 2: <u>Preparación de (3S,4S)-4-azidopirrolidin-3-ol diclorhidrato.</u> Una solución de ter-butil (3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (0,500 g, 2,19 mmol) en DCM (2,19 mL) se trató con HCl 6M en IPA (4,5 mL, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, en cuyo momento la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento

teórico asumido, 0,440 g, 2,19 mmol) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 129,1 (M+H).

[001009] Etapa 3: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,300 g, 1,06 mmol) en DMSO (2 mL), se agregaron N-etil-N-isopropan-2-amina (3,70 mL, 21,3 mmol) y (3S,4S)-4-azidopirrolidin-3-ol diclorhidrato (0,427 g, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,220 g, 0,564 mmol, 53,0% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 391,15 (M+H).

[001010] **Intermediario P59**



[001011] 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

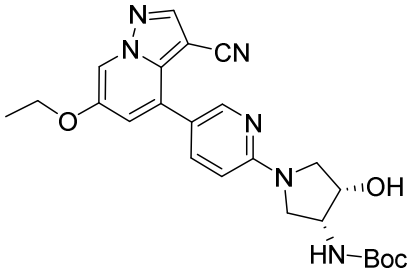
[001012] Etapa 1: Preparación de (3R,4R)-ter-butil 3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato (15,42 g, 83,25 mmol), cloruro de (1S,2S)-(-)-[1,2-ciclohexandiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butilsaliciliden)]cromio (III) (1,181 g, 1,665 mmol) y azidotrimetilsilano (12,79 ml, 91,58 mmol) se roció con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A esto se agregó carbonato de potasio (13,81 g, 99,90 mmol) en MeOH (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó 5 h más a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en EtOAc y agua. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20% de EtOAc en hexanos como el eluyente) para obtener el

compuesto del título (18,5 g, 81,05 mmol, 97,36% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2.

[001013] Etapa 2: Preparación de (3R,4R)-4-azidopirrolidin-3-ol diclorhidrato. Una solución de ter-butil (3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (0,500 g, 2,19 mmol) en DCM (2,19 mL) se trató con HCl 6M en IPA (4,5 mL, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, en cuyo momento la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,440 g, 2,19 mmol) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 129,1 (M+H).

[001014] Etapa 3: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,300 g, 1,06 mmol) en DMSO (2 mL), se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,70 mL, 21,3 mmol) y (3R,4R)-4-azidopirrolidin-3-ol diclorhidrato (0,427 g, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,205 g, 0,525 mmol, 49,4% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

[001015] **Intermediario P60**

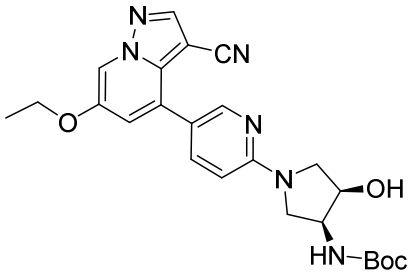


[001016] ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato

[001017] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,215 g, 0,762 mmol) en DMSO (1,5 mL), se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,663 ml, 3,81 mmol) y ter-butil ((3R,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (0,231 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de

reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,347 g, 0,747 mmol, 98,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 465,3 (M+H).

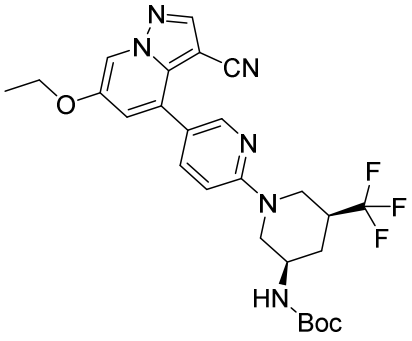
[001018] **Intermediario P61**



[001019] ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato

[001020] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,215 g, 0,762 mmol) en DMSO (1,5 mL), se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,663 ml, 3,81 mmol) y ter-butil ((3S,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (0,231 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,284 g, 0,611 mmol, 80,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

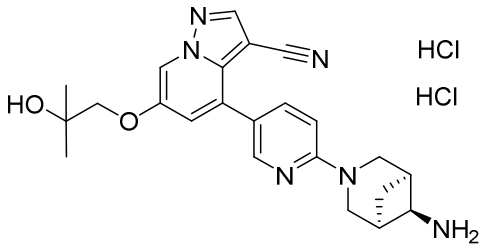
[001021] **Intermediario P62**



[001022] ter-butil ((3R,5S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamato

[001023] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,060 g, 0,21 mmol) en DMSO (0,4 mL), se agregaron carbonato de potasio (0,15 g, 1,1 mmol) y ter-butil ((3R,5S)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamato (0,171 g, 0,638 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0538 g, 47,7% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 531,2 (M+H).

[001024] **Intermediario P63**



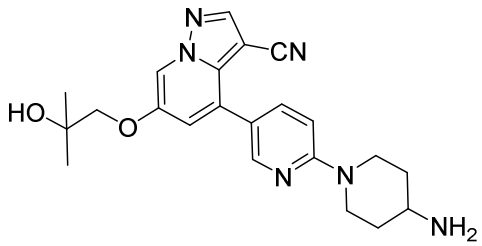
[001025] 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001026] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 200 mg, 0,57 mmol) y ter-butil ((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato(169 mg, 0,80 mmol) en DMSO (0,57 mL), se agregó DIEA (298 µL, 1,71 mmol). En una atmósfera de $N_{2(g)}$, la reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5,7 mL). La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua (3x5 mL) y luego con MTBE (3x5mL). Los sólidos aislados se secaron al vacío mientras que el filtrado de MTBE se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-50% de ACN en agua). Los sólidos precipitados y el producto de cromatografía se combinaron y concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (292 mg, 98% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 519,20 (M+H)

[001027] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-

azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. A una solución de ter-butil ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato (148 mg, 0,29 mmol) en MeOH (571 µL), se agregó por goteo HCl (conc.) (476 µL, 5,71 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó MTBE (1mL), y se formó una suspensión. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con 10% de MeOH en MTBE (3x1mL) para obtener limpiamente el compuesto del título (114 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 419,15 (M+H).

[001028] **Intermediario P64**



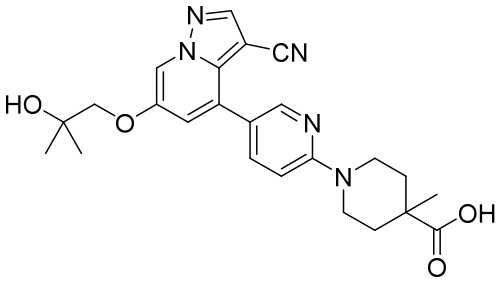
[001029] 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001030] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 205 mg, 0,628 mmol) y ter-butil piperidin-4-ilcarbamato (252 mg, 1,26 mmol) en DMA (2,09 mL), se agregó DIEA (549 µL, 3,14 mmol). La reacción se agitó 2 h a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 319 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 507,20 (M+H)

[001031] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato (319 mg, 0,63 mmol) en DCM (3,15 mL), se agregó TFA (3,14 mL, 40,9 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM y se purificó mediante

cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (37 mg, 53% de rendimiento) MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[001032] Intermediario P65

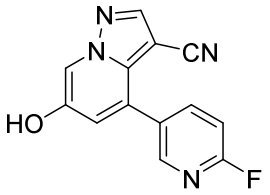


[001033] ácido 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

[001034] Etapa 1: Preparación de metil 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilato. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 1,04 mg, 3,19 mmol) y metiléster del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico (1,00 mg, 6,37 mmol) en DMSO (3,2 mL), se agregó DIEA (1,67 mL, 9,56 mmol). La reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (30-100% de hexanos a EtOAc) para obtener el compuesto del título (1,40 g, 95% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 464,2 (M+H).

[001035] Etapa 2: Preparación de ácido 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico. Una solución de metil 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilato (1,40 g, 3,02 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (15 mL) se trató con hidróxido de potasio (4,53 mL, 9,06 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con HCl 4N y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,20 g, 88% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 450,2

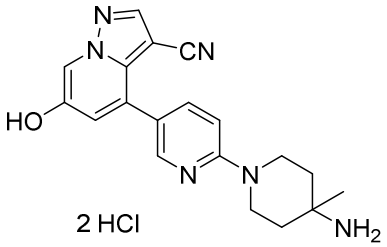
[001036] **Intermediario P66**



[001037] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001038] En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 15,4 g, 64,7 mmol) en dioxano (320 mL) se trató secuencialmente con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (15,2 g, 67,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,74 g, 3,23 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (97 mL, 194 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g),}$ y luego el recipiente se selló. La mezcla se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se extrajo con NaOH 1 M. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE. Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 4 con HCl 4 M. La suspensión se filtró y se lavó con agua para obtener limpiamente el compuesto del título (14,8 g, 72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 253,1 (M-H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, 1H), 8,41-8,40 (d, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31-7,30 (d, 1H).

[001039] **Intermediario P67**



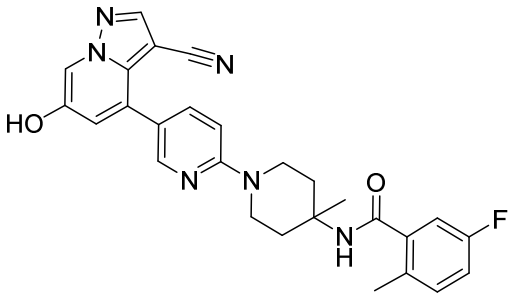
[001040] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001041] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato.</u> A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66**; 3,0 g, 9,44 mmol) y ter-butil 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato (2,83 mg, 13,2 mmol) en DMSO (12 mL), se agregó DIEA (4,93 mL, 28,3 mmol). La reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en agua y se acidificó a pH 5 con solución de ácido cítrico al 10%, y se agitó durante 15

min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el precipitado se enjuagó con agua. Los sólidos aislados se disolvieron en 4:1 DCM:IPA y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de EtOAc en DCM) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 4,23 g) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 449,3 (M+H)

[001042] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (4,23 g, 9,44 mmol asumido) en MeOH (30 mL), se agregó HCl (solución 5-6 N en 2-propanol, 28,3 mL, 142 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con MTBE (30 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE (50 mL) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,18 g, 55% de rendimiento en dos etapas) MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[001043] Intermediario P68



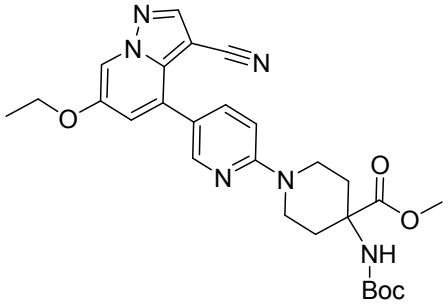
[001044]

[001045] N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[001046] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**; 503 mg, 1,19 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (552 mg, 3,58 mmol) y HATU (1,36g, 3,58 mmol) en DMSO (5 mL), se agregó DIEA (1,7 mL, 9,55 mmol). La reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (4 mL) y se trató con NaOH (5,97 mL, 11,9 mmol), y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El pH se ajustó a pH 5 con AcOH y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

sílice (50-100% de hexanos a EtOAc) para obtener el compuesto del título (534 mg, 92% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 485,2 (M+H).

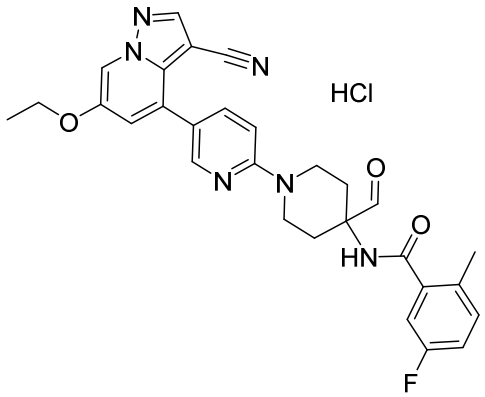
[001047] **Intermediario P69**



[001048] metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato

[001049] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,700 g, 2,480 mmol) en DMSO (4,96 mL), se agregaron DIEA (1,296 mL, 7,439 mmol) y metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato (0,8968 g, 3,472 mmol). La mezcla de reacción se agitó 90°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,003 g, 1,927 mmol, 77,69% de rendimiento). MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

[001050] **Intermediario P70**



[001051] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[001052] Etapa 1: Preparación de metil 4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-

a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato. Una solución de metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato (**Intermediario P69**, 0,8 g, 1,5 mmol) en DCM se trató con TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y luego se concentró al vacío. HCl en iPrOH (6N) se agregó a la mezcla para precipitar el producto. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1h, y luego se concentró, lo que produjo el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,65 g, 1,5 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 421,25 (M+H).

[001053] Etapa 2: Preparación de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)piperidin-4-carboxilato. A una solución de metil 4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato (0,65 g, 1,5 mmol) en DCM (31 mL), se agregaron ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (0,36 g, 2,3 mmol) y HATU (0,88 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, en cuyo momento se agregó una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 1-10% de MeOH en $CHCl_3$ como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,8g, 1,4 mmol, 93% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 557,2 (M+H).

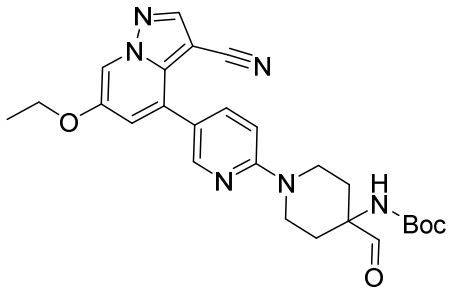
[001054] Etapa 3: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. A una solución de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)piperidin-4-carboxilato (750 mg, 1,35 mmol) en THF (26,949 mL) a 0°C, se agregó borohidruro de litio (117 mg, 5,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. El extracto orgánico se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 1-10% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (700 mg, 1,32 mmol, 98,3% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 529,1 (M+H).

[001055] Etapa 4: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (100 mg, 0,189 mmol) en DCM (0,946 mL) a 0°C, se agregó

3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triil triacetato (201 mg, 0,473 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 1 h, en cuyo momento se agregó 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triil triacetato (201 mg, 0,473 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos más, y luego se inactivó con EtOAc y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se lavó con $Na_2S_2O_{3(ac)}$, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 1-10% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (358 mg, 55,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,15 (M+H).

[001056] Intermediario P71

[001057] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato

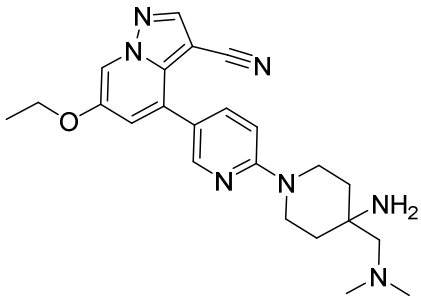


[001058] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato. A una solución de metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato (**Intermediario P69**, 1,00 g, 1,92 mmol) en THF (12,8 mL) a 0°C, se agregó borohidruro de litio (0,167 g, 7,68 mmol). La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y los sólidos residuales se retiraron mediante filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,832 g, 1,69 mmol, 87,9% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001059] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato. A una solución de ter-butil (1-

(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato (0,832 g, 1,69 mmol) en THF (16,9 mL), se agregó 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triil triacetato (0,832 g, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,594 g, 1,21 mmol, 71,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

[001060] **Intermediario P72**



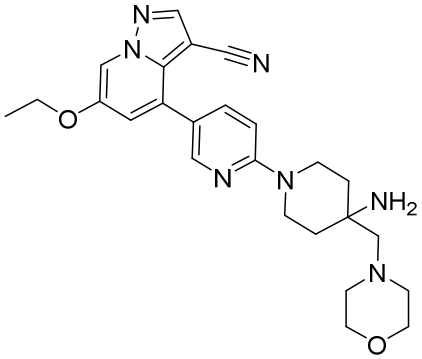
[001061] 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001062] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato. A una mezcla de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (0,594 g, 1,21 mmol) en DCM (0,077 mL), se agregaron clorhidrato de dimetilamina (0,197 g, 2,42 mmol) y DIEA (0,443 mL, 2,54 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se agregó lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,385 g, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se inactivó con agua. La solución se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,181 g, 0,348 mmol, 28,8% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

[001063] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de ter-butil (1-(5-

(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato (0,181 g, 0,348 mmol) en DCM (0,02 mL) se trató con TFA (0,0268 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a suspender en DCM, y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,145 g, 0,346 mmol, 99,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 420,3 (M+H).

[001064] **Intermediario P73**



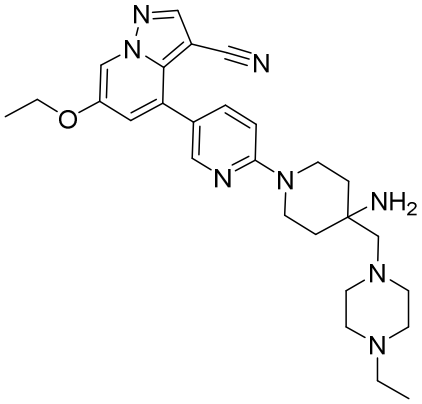
[001065] 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001066] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)carbamato. A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P71**, 400 mg, 0,815 mmol) en DCM (4,077 mL), se agregaron morfolina (0,07703 mL, 0,815 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (346 mg, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 458 mg, 0,815 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 562,4 (M+H).

[001067] Etapa 2: <u>Preparación de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.</u> Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-

il)carbamato (458 mg, 0,815 mmol) en DCM (0,815 mL) se trató con TFA (0,0628 mL, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 4:1 DCM/IPA y agua. La mezcla se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (135 mg, 0,292 mmol, 35,9% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

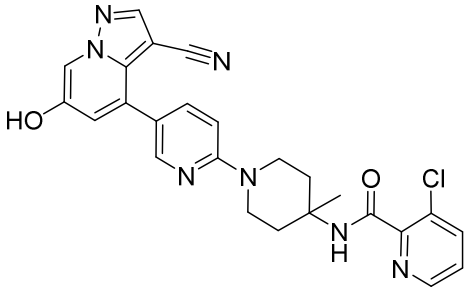
[001068] **Intermediario P74**



[001069] 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001070] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 379**, 0,149 g, 0,253 mmol) en DCM (0,0163 mL) se trató con HCl en IPA (0,00769 mL, 0,253 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y luego se inactivó con DCM y $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,124 g, 0,253 mmol). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

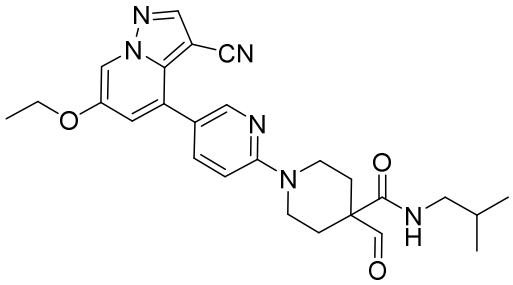
[001071] **Intermediario P75**



[001072] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[001073] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**; 256 mg, 0,608 mmol), ácido 3-cloropicolínico (287 mg, 1,82 mmol) y HATU (294 mg, 1,82 mmol) en DMSO (3 mL), se agregó DIEA (0,74 mL, 4,25 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL) y 4:1 AcOH:agua (10 mL), y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con 4:1 AcOH:Agua y luego con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con THF (4 mL) y NaOH 2M (6 mL). La solución se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM (2mL) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se volvió a suspender en DCM y se hizo pasar a través de una resina PI-HCO3 para eluir el producto de base libre. Los eluyentes orgánicos se concentraron al vacío y se recristalizaron con DCM/hexanos para obtener el compuesto del título (226 mg, 76% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001074] **Intermediario P76**



[001075] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

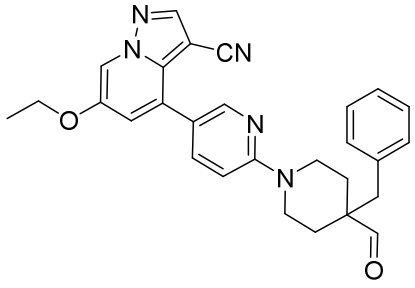
[001076] Etapa 1: Preparación de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-carboxilato. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 616,0 mg, 2,182 mmol) en DMSO (8,7 mL), se agregaron metil 4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-carboxilato (1058 mg, 4,364 mmol) y DIEA (0,7602 mL, 4,364 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del

título (818,0 mg, 1,621 mmol, 74% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001077] Etapa 2: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. A una solución de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-carboxilato (818,0 mg, 1,621 mmol) en MeOH (16 mL), se agregó borohidruro de sodio (98%, 1532 mg, 40,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó en Na2SO4(s) anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (762 mg, 1,599 mmol, 99% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 477,3 (M+H).

[001078] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (762,0 mg, 1,599 mmol) en DCM (16 mL) se trató con 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triil triacetato (813,8 mg, 1,919 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío, y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (555,2 mg, 1,170 mmol, 73,17% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001079] **Intermediario P77**



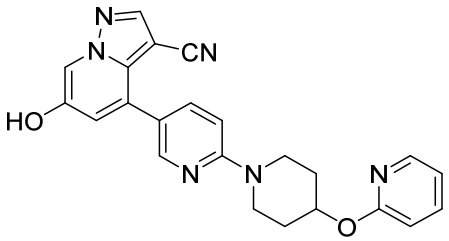
[001080] 4-(6-(4-bencil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001081] Etapa 1: Preparación de 4-(6-(4-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 100,5 mg, 0,3560 mmol) en DMSO (3 mL), se agregaron (4-bencilpiperidin-4-il)metanol clorhidrato (151,5 mg, 0,6267 mmol) y carbonato de cesio (812,0 mg, 2,492 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con agua y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Las fracciones acuosas se extrajeron con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, y luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (118,2 mg, 0,2528 mmol, 71,00% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

[001082] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-bencil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-(6-(4-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (51,3 mg, 0,110 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triil triacetato (93,1 mg, 0,219 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (46,7 mg, 0,100 mmol, 91,4% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 466,3 (M+H).

[001083] Intermediario P78



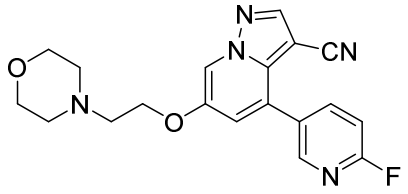
[001084] 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001085] Etapa 1: Preparación de 2-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. A una solución de ácido 2-cloropiridin-5-borónico, pinacoléster (1,18 g, 4,93 mmol) en DMSO (5,0 mL), se agregaron DIEA (4,29 mL, 24,6 mmol) y 2-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato (1,55 g, 6,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 72 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,19 g, 3,12 mmol, 63,3% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2.

[001086] Etapa 2: Preparación de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**, 800,5 mg, 3,363 mmol) en 4:1 dioxano:agua (30 mL) se trató con 2-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1410,406 mg, 3,699 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (388,6035 mg, 0,3363 mmol) y carbonato de potasio acuoso (1394,277 mg, 10,088 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se ajustó a pH 7 con HCl 4N. La mezcla se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de acetona en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (475,3 mg, 1,152 mmol, 34,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 413,2 (M+H).

[001087] **Intermediario P7**9



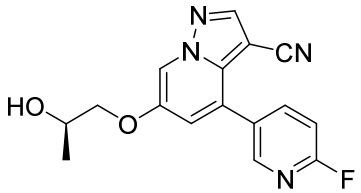
[001088] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001089] Etapa 1: Preparación de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**, 1000 mg, 4,201 mmol) en DMA (21,005 L) se trató con carbonato de potasio (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 enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NaCl_{(ac)}$ saturado. El precipitado resultante se aisló mediante filtración para obtener el compuesto del título (1475 mg, 4,200 mmol, 99% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 351 (M^+).

[001090] Etapa 2: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)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), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (32,22577 mg, 0,0279 mmol) y carbonato de potasio 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 enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua NaOH 1N. Las fracciones acuosas se extrajeron con MTBE y luego se ajustaron a pH 4 con HCl 4N. Se agregó $NaCl_{(ac)}$ saturado, y la mezcla acuosa se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,341 g, 0,928 mmol, 66,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

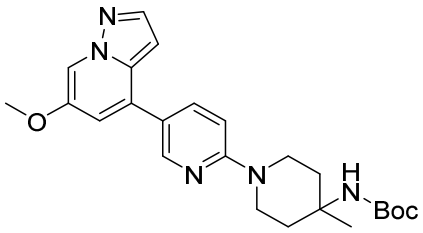
[001091] Intermediario P80



[001092] (R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001093] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66**, 0,2027 g, 0,78935 mmol) en THF (3,16 mL), se agregó por goteo hidróxido de sodio acuoso (2M, 0,40257 mL, 0,80514 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, en cuyo momento se agregó (R)-2-metiloxirano (0,33181 mL, 4,7361 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el pH se ajustó a 5 mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc, luego los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,084 g, 0,26897 mmol, 34,074% de rendimiento. MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

[001094] **Intermediario P81**

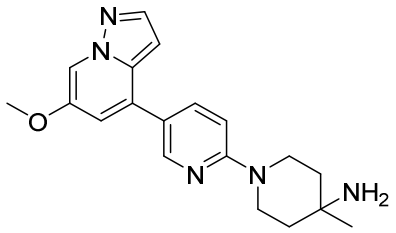


[001095] ter-butil (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001096] Etapa 1: Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (5,122 g, 22,56 mmol) en 1,4-dioxano (45,12 mL), se agregaron 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (6,038 g, 27,07 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,043 g, 0,9023 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2M, 23,69 mL, 47,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío, luego se absorbió en MTBE y se agitó durante 30 min más. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (4,616 g, 18,98 mmol, 84,13% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 244,1 (M+H).

[001097] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (2,25 g, 9,25 mmol) en DMSO (18,5 mL), se agregaron ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (2,97 g, 13,9 mmol) y DIEA (4,83 mL, 27,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (3,8 g, 8,68 mmol, 93,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 438,3 (M+H).

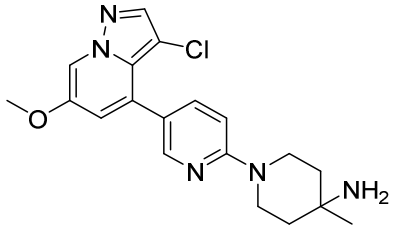
[001098] **Intermediario P82**



[001099] 1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina

[001100] Una solución de ter-butil (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P81**, 0,500 g, 1,14 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,38 g, 1,13 mmol, 98,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 338,2 (M+H).

[001101] **Intermediario P83**

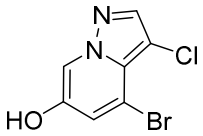


[001102] 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina

[001103] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. A una solución de ter-butil (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P81**, 0,800 g, 1,83 mmol) en DCM (12,2 mL), se agregó NCS (0,293 g, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,765 g, 1,62 mmol, 88,6% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001104] Etapa 2: Preparación de 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina. Una solución de ter-butil (1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (0,765 g, 1,62 mmol) en DCM (12 mL) se trató con TFA (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,548 g, 1,47 mmol, 90,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 372,2 (M+H).

[001105] **Intermediario P84**



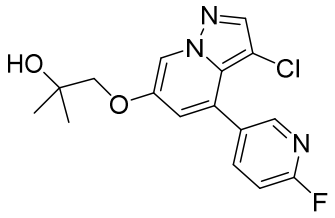
[001106] 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol

[001107] Etapa 1: Preparación de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (15 g, 66,06 mmol) en DCM (100 mL), se agregó NCS (8,821 g, 66,06 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 5 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O, en el que se agitó durante 10 min, y luego se sometió a ultrasonido durante 2 min. El precipitado sólido se aisló mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (18,69 g, 71,47 mmol, 108,2% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 263,1 (M+H).

[001108] Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol. Una solución de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (7,59 g, 29,0 mmol) en DCE (290 mL) se roció con N_2 y se trató con tricloruro de aluminio (11,6 g, 87,1 mmol) en el transcurso de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 76°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con DMA, luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en agua y se enfrió en hielo durante 30 min. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío y luego se absorbió en DMA. La solución se filtró a través de un tapón de sílice para obtener el compuesto del título como una solución en DMA (rendimiento cuantitativo asumido, 7,00g, 28,3 mmol).

[001109] **Intermediario P85**

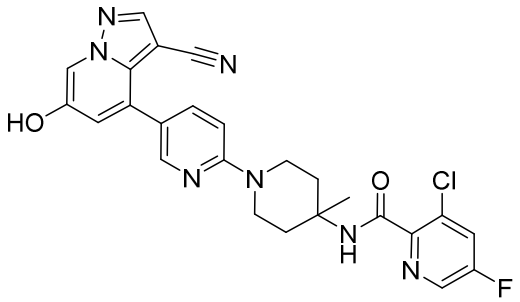
[001110] 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



[001111] Etapa 1: Preparación de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. A una solución de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (**Intermediario P84**, 4,2 g, 17,0 mmol) en DMA (300 mL), se agregaron carbonato de potasio (23,5 g, 170 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (14,9 mL, 169,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con 1:1 $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado/agua. La solución se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2,62 g, 5,74 mmol, 33,8% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 321,0 (M+H).

[001112] Etapa 2: Preparación de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. A una solución de 1-((4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (1,44 g, 4,51 mmol) en 1,4-dioxano, se agregaron 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,51 g, 6,76 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,260 g, 0,225 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2M, 50 mL, 100 mmol). La mezcla de reacción se roció con N_2 y se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La solución se extrajo con MTBE, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,37 g, 1,10 mmol, 24,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

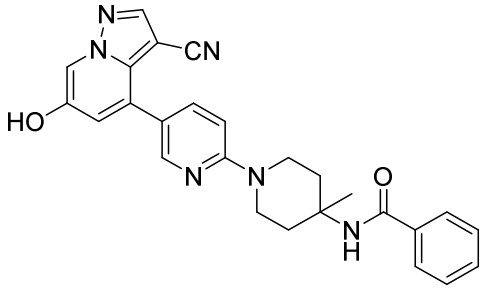
[001113] Intermediario P86



[001114] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida

[001115] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**, 0,253 g, 0,600 mmol) en DCM (3 mL), se agregaron ácido 3-cloro-5-fluoropicolínico (0,232 g, 1,32 mmol), HATU (0,502 g, 1,32 mmol) y DIEA (0,524 mL, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con ácido cítrico acuoso (se ajustó a pH 5). La mezcla acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se absorbió en THF y NaOH 2M y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico acuoso (se ajustó a pH 5) y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,325 g, 0,578 mmol, 96,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,2 (M+H).

[001116] **Intermediario P87**

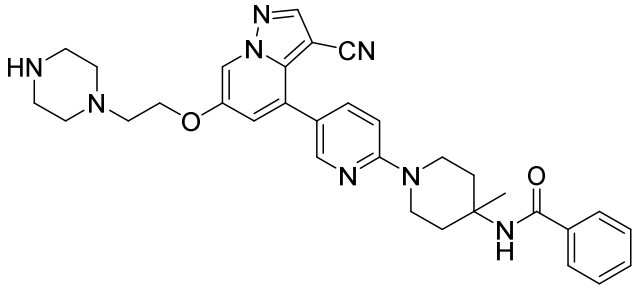


[001117] N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[001118] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**, 255,4 mg, 0,606 mmol) en DCM (6 mL), se agregaron ácido benzoico (185,072 mg, 1,51545 mmol), HATU (576,228 mg, 1,515 mmol) y DIEA (1,056 mL, 6,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró al vacío.

El residuo se absorbió en THF y se trató con $KOH_{(ac)}$ 2M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se ajustó a pH 4 mediante la adición de HCl 2M. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (172,5 mg, 0,381 mmol, 62,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[001119] **Intermediario P88**



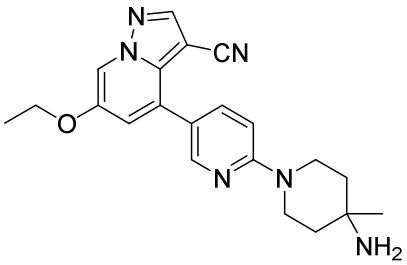
[001120] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[001121] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P87**, 157,2 mg, 0,3474 mmol) en DMA (3,5 mL), se agregaron ter-butil 4-(2-cloroetil)tetrahidro-1(2H)-pirazincarboxilato (172,8 mg, 0,6948 mmol) y carbonato de cesio (565,9 mg, 1,737 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 231 mg, 0,3474 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 665,4 (M+H).

[001122] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida. Una solución de ter-butil 4-(2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-

cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato en DCM (1,75 mL) se trató con TFA (1,75 mL, 22,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua (+ 0,1% de TFA) como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (111,8 mg, 0,1980 mmol, 56,99% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

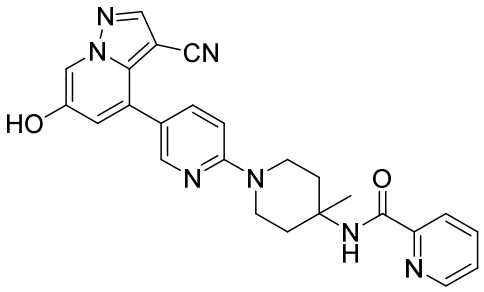
[001123] **Intermediario P89**



[001124] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001125] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 469**, 100 mg, 0,210 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (5-50% de [MeOH + 2% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,0531 mmol, 25,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001126] **Intermediario P90**

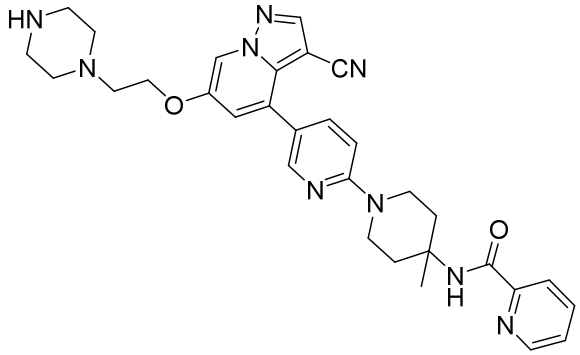


[001127] N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[001128] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-

hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**, 1,38 g, 3,2754 mmol) en DCM (6,5507 mL), se agregaron 2-ácido picolínico (1,0081 g, 8,1884 mmol), HATU (3,1135 g, 8,1884 mmol) y DIEA (5,7207 mL, 32,754 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en THF y KOH acuoso 2M y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se ajustó a pH 4 mediante la adición de HCl 1M y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua (+ 0,1% de TFA) como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (737 g, 1,6251 mmol, 49,616% de rendimiento). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[001129] **Intermediario P91**



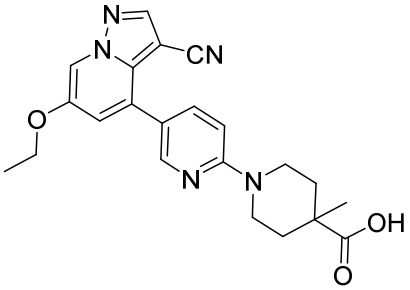
[001130] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[001131] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P90**, 120 mg, 0,265 mmol) en DMA (2,646 mL), se agregaron ter-butil 4-(2-cloroetil)tetrahidro-1(2H)-pirazincarboxilato (65,8 mg, 0,265 mmol) y carbonato de cesio (431 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 48 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se

secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (176 mg, 0,264 mmol, 99,9% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 666,4 (M+H).

[001132] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. Una solución de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato (176 mg, 0,264 mmol) en DCM (2,643 mL) se trató con TFA (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 150 mg, 0,264 mmol). MS (apci) m/z = 566,4 (M+H).

[001133] Intermediario P92



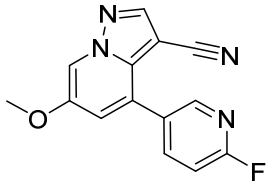
[001134] ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

[001135] Etapa 1: <u>Preparación de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilato.</u> A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,9974 g, 3,533 mmol) en DMA (14,13 mL), se agregaron metil 4-metilpiperidin-4-carboxilato (1,666 g, 10,6 mmol) y TEA (2,396 mL, 17,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las fracciones acuosas se extrajeron con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se absorbió en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (436,4 mg, 1,040 mmol, 29,44%) en suficiente pureza para la

etapa 2. MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).

[001136] Etapa 2: Preparación de ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico. Una mezcla de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilato (776,5 mg, 1,851 mmol) en 1:1 THF/MeOH (37 mL) se trató con KOH (ac. 2M) (3,7 mL, 7,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 80 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1N y se lavó sucesivamente con MTBE y DCM. Después de la separación de fases, la capa acuosa se acidificó a alrededor de pH 5 y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (470,4 mg, 1,160 mmol, 62,68% de rendimiento). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

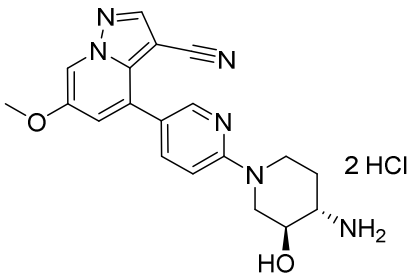
[001137] **Intermediario P93**



[001138] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001139] En un tubo de presión, una mezcla de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1, Etapa 6;** 1,1854 g, 4,7026 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,2587 g, 5,6432 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1087 g, 0,094 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (15 mL, 30 mmol) en dioxano (15 mL) se roció con $N_{2(g)}$. El recipiente se selló, y la mezcla rociada se agitó durante 4 d a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-25% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (734,6 mg, 58% de rendimiento). MS (apci), m/z = 269,1 (M+H).

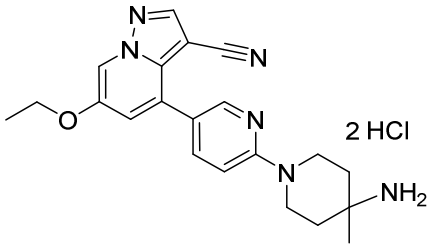
[001140] **Intermediario P94**



[001141] 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001142] Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 514,** 274,5 mg, 0,5909 mmol) en dioxano (3 mL) se trató con 37% de HCl (97 µL, 1,18 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (258 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 365,2 (M+H).

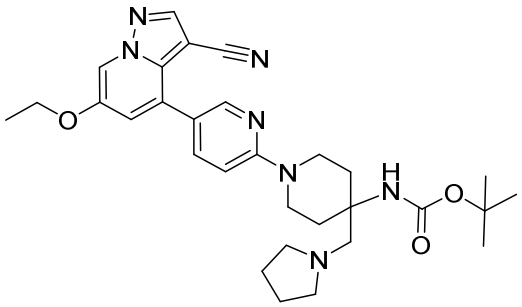
[001143] **Intermediario P95**



[001144] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001145] Una solución en agitación a temperatura ambiente de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 469,** 807 mg, 1,69 mmol) en MeOH (3387 µL) se trató por goteo con $HCl_{(ac)}$ 12 M (1,41 mL, 16,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión espesa resultante se diluyó con MeOH (alrededor de 1 mL) y se filtró al vacío. Los sólidos se enjuagaron con MeOH (3 x 1 mL) y MTBE (3 x 10 mL), y luego se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (690 mg, 91% de rendimiento). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001146] **Intermediario P96**

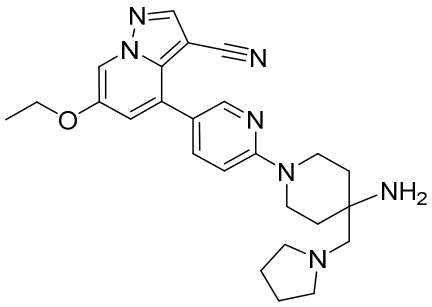


[001147] Ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-il)carbamato

[001148] Se agregó ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P71,** 100 mg, 0,2038 mmol) a la solución de pirrolidina (681 µL, 0,82 mmol) y TEA (142 µL, 1,0 mmol) en DCM (1,0

mL), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó $NaBH(AcO)_3$ (86,4 mg, 0,41 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN:agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH, y luego se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en Na2SO4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (40 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

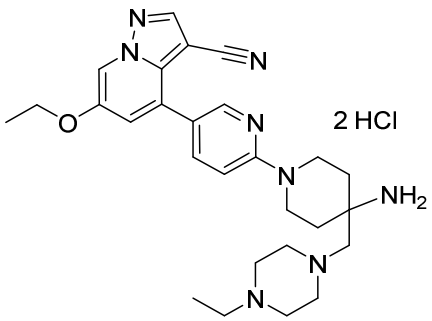
[001149] **Intermediario P97**



[001150] 4-(6-(4-amino-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001151] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P96**; 40 mg, 0,073 mmol) en DCE (4,7 µL) y TFA (5,6 µL, 0,073 mmol) se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y luego se extrajo secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en Na2SO4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (30 mg, 92% de rendimiento). MS (apci) m/z = 446,3 (M+H).

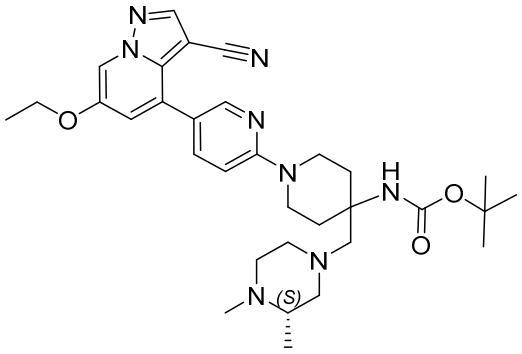
[001152] **Intermediario P98**



[001153] 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001154] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 379**, 171,2 mg, 0,2908 mmol) en dioxano (5,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (23,88 µL, 0,2908 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (205,5 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

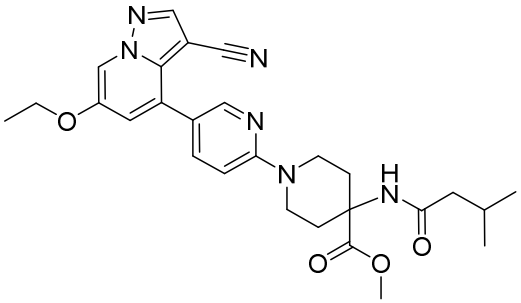
[001155] **Intermediario P99**



[001156] ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[001157] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P71,** 278 mg, 0,567 mmol) y (S)-1,2-dimetilpiperazina (**Intermediario P93**; 270 mg, 2,36 mmol) en DCE (5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de agregar $NaBH(AcO)_3$ (480,4 mg, 2,267 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-15% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (133 mg, 40% de rendimiento). MS (apci) m/z = 589,3 (M+H).

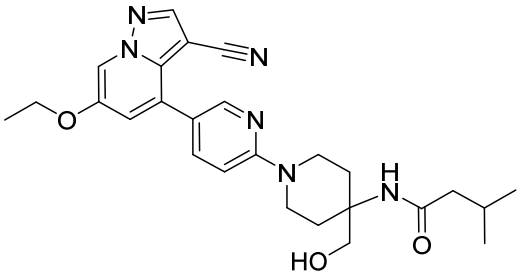
[001158] **Intermediario P100**



[001159] metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(3-metilbutanamido)piperidin-4-carboxilato

[001160] Una solución de metil 4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato (etapa 1, **Intermediario P70,** 500 mg, 1,19 mmol) en DCM (5 mL) se trató con DIEA (415,4 µL, 2,378 mmol), luego se agitó durante 10 min a 0°C. La solución fría se trató por goteo con cloruro de isovalerilo (174 µL, 1,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x). Después de volver a extraer los extractos acuosos con DCM, todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (943,9 mg, 79% de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

[001161] **Intermediario P101**

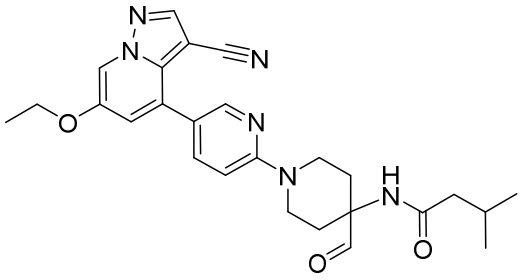


[001162] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[001163] Una solución de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(3-metilbutanamido)piperidin-4-carboxilato (**Intermediario P93**; 476,3 mg, 0,9439 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante 20 min a 0°C. La solución fría se trató con $LiBH_4$ (82,24 mg, 3,776 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con salmuera (3x). Después de volver a extraer los extractos acuosos con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$

anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 40-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (95,7 mg, 21% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,25 (M+H).

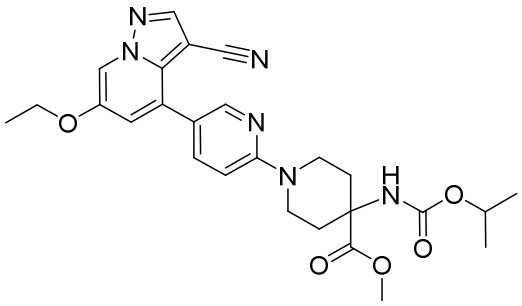
[001164] Intermediario P102



[001165] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[001166] Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida (**Intermediario P101**; 95,7 mg, 0,201 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DMP (170 mg, 0,402 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Después de volver a extraer los extractos acuosos con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (41,0 mg, 43% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001167] Intermediario P103

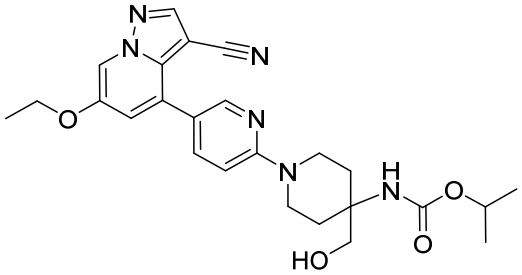


[001168] metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((isopropoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato

[001169] Una solución de metil 4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato (etapa 1, **Intermediario P70,** 334,8 mg, 0,7962

mmol) en DCM (51,23 µL) se trató con DIEA (278,1 µL, 1,592 mmol), luego se agitó durante 10 min a 0°C. La solución fría se trató por goteo con carbonocloridato de isopropilo (955,5 µL, 0,9555 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 40 min a 0°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-70% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (323,5 mg, 80% de rendimiento). MS (apci) m/z = 507,15 (M+H).

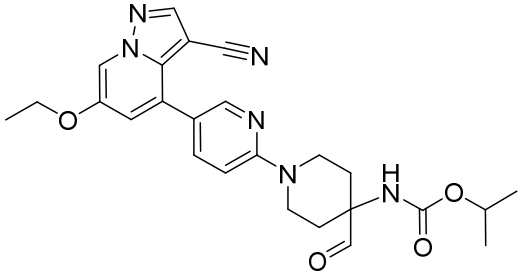
[001170] Intermediario P104



[001171] isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato

[001172] Una solución de metil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((isopropoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato (**Intermediario P103**; 323,5 mg, 0,6386 mmol) en THF (3 mL) se agitó durante 20 min a 0°C. La solución fría se trató con $LiBH_4$ (55,64 mg, 2,554 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se extrajo con salmuera. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (171,7 mg, 56% de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001173] Intermediario P105

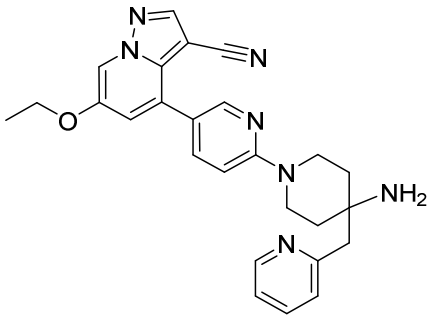


[001174] isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato

[001175] Una solución de isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-

il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P104**; 171 mg, 0,357 mmol) en DCM (1 mL) se trató con DMP (303,1 mg, 0,7147 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se extrajo secuencialmente con agua y salmuera. Después de volver a extraer los extractos acuosos con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (167,4 mg, 98% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

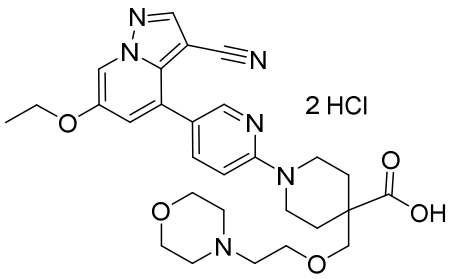
[001176] **Intermediario P106**



[001177] 4-(6-(4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001178] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amina (**Intermediario R41**; 287,5 mg, 0,6856 mmol) en DMF (2 mL) se trató con 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 176 mg, 0,624 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (431 mg, 3,12 mmol), y se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (73 mg, 26% de rendimiento). MS (apci) m/z = 454 (M+H).

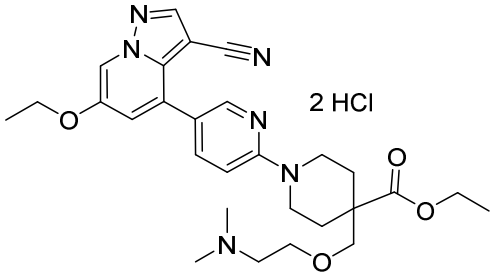
[001179] **Intermediario P107**



[001180] ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-carboxílico diclorhidrato

[001181] Una solución de ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxílico (**Intermediario P156**; 30 mg, 0,071 mmol) en DMF (1 mL) se trató con NaH (60 % en peso en aceite mineral; 8,5 mg, 0,21 mmol). La suspensión se agitó durante 5 min a 50°C, y luego se trató con 4-(2-cloroetil)morfolina (32 mg, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 50°C antes de introducir NaH adicional (2 equivalentes) y 4-(2-cloroetil)morfolina (3 equivalentes). La mezcla se agitó durante 4 h a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con MeOH (2 mL). La mezcla metanólica se trató con $NaOH_{(ac)}$ 2 M (2 mL) y se agitó durante 15 h a 50°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y luego se trataron con HCl 4 M en dioxano. La mezcla de HCl se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (25 mg, 58% de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

[001182] **Intermediario P108**

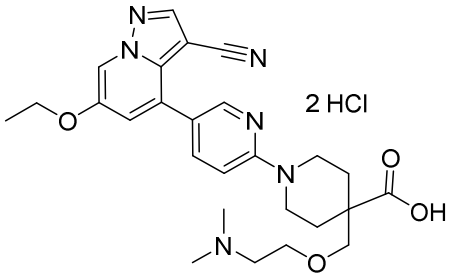


[001183] Etil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-4-carboxilato diclorhidrato

[001184] Una solución de etil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato (**Ejemplo 701**; 30 mg, 0,067 mmol) en DMF (1 mL) se trató con NaH (60% en peso en aceite mineral; 21 mg, 0,53 mmol). La suspensión se agitó durante 5 min a 50°C, y luego se trató con 2-cloro-N,N-dimetiletan-1-amina clorhidrato (38 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego durante 15 h a 50°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN:agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el

producto deseado se combinaron, se hicieron pasar a través de resina básica (Stratospheres PI-HCO3) mediante enjuague con $HCl_{(ac)}$ 1 M, luego se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (6 mg, 17% de rendimiento). MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

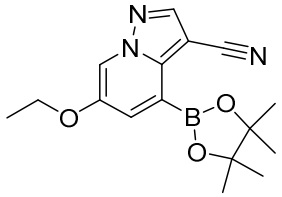
[001185] Intermediario P109



[001186] ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-4-carboxílico diclorhidrato

[001187] Una mezcla de etil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-4-carboxilato diclorhidrato (8 mg, 0,02 mmol), $NaOH_{(ac)}$ 2 M (1 mL) y EtOH (1 mL) se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN:agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y luego se trataron con HCl 4 M en dioxano. La mezcla de HCl se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4 mg, 53% de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,4 (M+H).

[001188] Intermediario P110

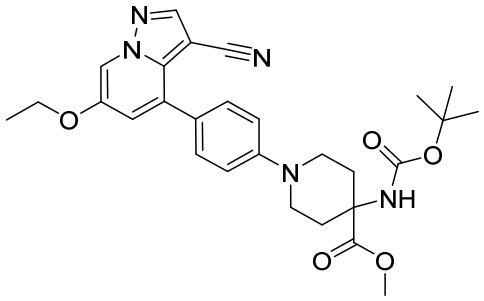


[001189] 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001190] En un recipiente de presión, una solución de 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P5,** 1,37 g, 5,15 mmol) en dioxano (52 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (3,92 g, 15,4 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (0,420 g, 0,515 mmol) y KOAc (1,52 g, 15,4 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante 16 h a 90°C. Después de

enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua (2x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-75% de hexanos-EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,31 g, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 314,2 (M+H).

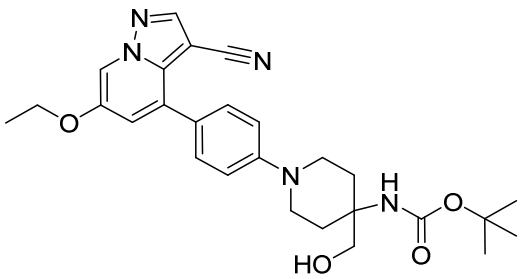
[001191] Intermediario P111



[001192] metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)piperidin-4-carboxilato

[001193] En un recipiente de presión, una solución de metil 1-(4-bromofenil)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato (**Intermediario R43**; 377,4 mg, 0,9131 mmol) en dioxano (77 mL) se trató con 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P110**; 314,5 mg, 1,004 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (105,5 mg, 0,09131 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (378,6 mg, 2,739 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$. El recipiente se selló y se agitó durante 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua (2x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-95% de hexanos-EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (173,0 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

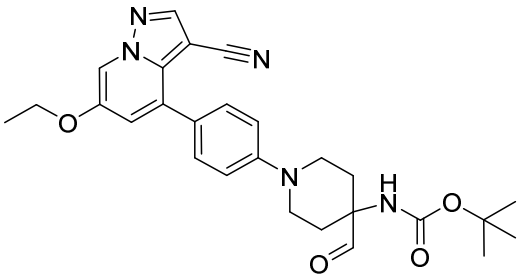
[001194] Intermediario P112



[001195] ter-butil (1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato

[001196] Una solución de metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)piperidin-4-carboxilato (**Intermediario P111**; 173,0 mg, 0,3329 mmol) en THF (3,3 mL) se agitó a 0°C, luego se trató con $LiBH_4$ (36,26 mg, 1,665 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se diluyó con solución de ácido cítrico al 10% y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (1x) y salmuera (1x), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-95% de hexanos-acetona como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (64 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

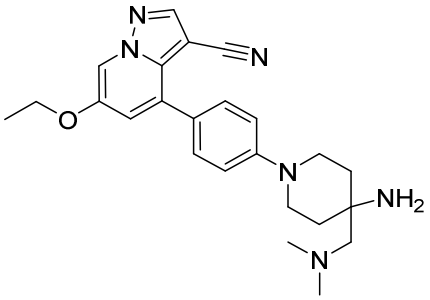
[001197] **Intermediario P113**



[001198] ter-butil (1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato

[001199] Una solución de ter-butil (1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P112**; 64,0 mg, 0,130 mmol) en DCM (1,3 mL) se trató con DMP (66,3 mg, 0,156 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-95% de hexanos-EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (41,8 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 490,3 (M+H).

[001200] **Intermediario P114**

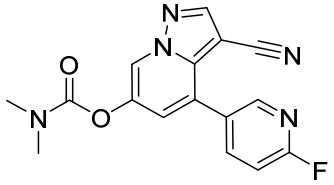


[001201] 4-(4-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)fenil)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001202] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato. Una solución de dimetilamina clorhidrato (34,8 mg, 0,427 mmol) en DCM (1,7 mL) se trató con TEA (59,5 µL, 0,427 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de agregar ter-butil (1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P113**; 41,8 mg, 0,0854 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se agregó $NaBH(AcO)_3$ (90,5 mg, 0,427 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua (1x) y salmuera (1x), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó directamente en la Etapa 2 (0,0854 mmol, se asumió el rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

[001203] Etapa 2: Preparación de 4-(4-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)fenil)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. ter-butil (1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato crudo (Etapa 1, 0,0854 mmol) fue 1:1 DCM:TFA (2,0 mL), y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se suspendió en 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (35,7 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 419,3 (M+H).

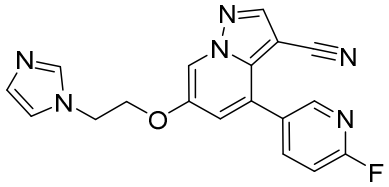
[001204] **Intermediario P115**



[001205] 3-ciano-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato

[001206] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66,** 145,9 mg, 0,5739 mmol) y DIEA (200,5 µL, 1,148 mmol) en DCM (2,0 mL) se trató con cloruro dimetilcarbámico (92,57 mg, 0,8609 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua. Los extractos orgánicos se separaron y se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (158,4 mg, 85% de rendimiento). MS (apci) m/z = 326,1 (M+H).

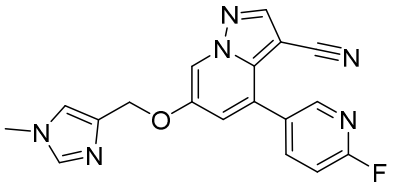
[001207] **Intermediario P116**



[001208] 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001209] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66,** 100,3 mg, 0,3945 mmol), 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol clorhidrato (197,7 mg, 1,184 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (1,285 g, 3,945 mmol) en DMA (2,0 mL) se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó secuencialmente con DCM (4x) y 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-25% de DCM/MeOH con 1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (158,4 mg, 85% de rendimiento). MS (apci) m/z = 349,10 (M+H).

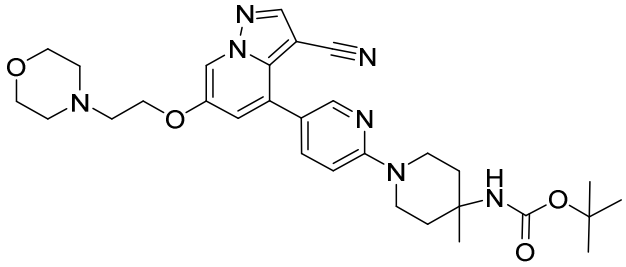
[001210] **Intermediario P117**



[001211] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001212] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66,** 103,6 mg, 0,4075 mmol), 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol clorhidrato (199,7 mg, 1,196 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (1,328 g, 4,075 mmol) en DMA (2,0 mL) se agitó durante 1 d a 60°C, luego durante 1 d adicional a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con $HCl_{(ac)}$ 2 M, y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 0-70% de agua/ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron parcialmente al vacío para retirar el ACN, luego se dividieron en $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y 4:1 DCM:iPrOH. La mezcla bifásica se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (26,0 mg, 18% de rendimiento). MS (apci) m/z = 349,10 (M+H).

[001213] **Intermediario P118**

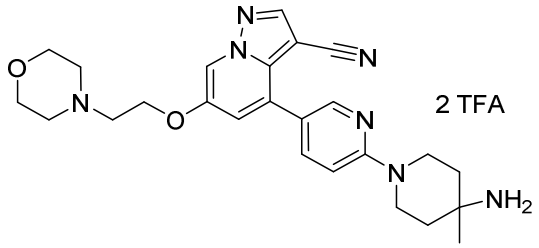


[001214] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001215] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79,** 485 mg, 1,32 mmol) en DMSO (2,64 mL) se trató con ter-butil 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato (396 mg, 1,85 mmol) y DIEA (690 µL, 3,96 mmol), y se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL), y se acidificó a pH 5 con ácido cítrico al 10%. Después de agitar durante 15 min a temperatura

ambiente, la suspensión acuosa se filtró al vacío. Los sólidos se purificaron mediante cromatografía en sílice (5-95%: 10% de MeOH en DCM con 1% de NH_4OH/DCM) para obtener el compuesto del título (390 mg, 53% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

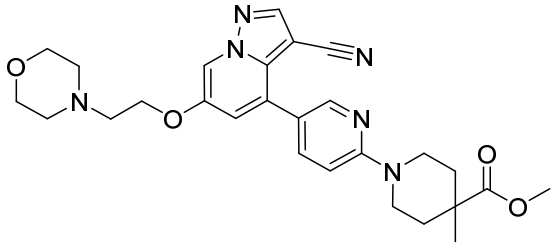
[001216] Intermediario P119



[001217] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001218] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P118**; 390 mg, 0,694 mmol) se suspendió en DCM (3 mL) y se trató con TFA (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de TFA (229,6 mg, 48% de rendimiento). MS: m/z = 462,3 (M+H).

[001219] Intermediario P120

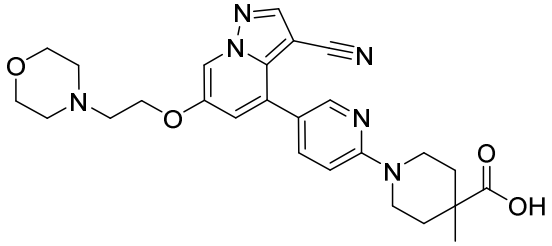


[001220] metil 1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilato

[001221] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79,** 305,6 mg, 0,8318 mmol) en DMF (3,327 mL) se trató con metil 4-metilpiperidin-4-carboxilato (350,3 µL, 2,495 mmol) y TEA (564,2 µL, 4,159 mmol), y se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Después de lavar los extractos acuosos con 4:1 DCM:iPrOH, los extractos de DCM:iPrOH se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, y luego se extrajo con agua (3x) y salmuera (1x) antes

de combinarse con los extractos originales de EtOAc. Los extractos combinados de EtOAc se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-95% de hexanos:EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (354 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

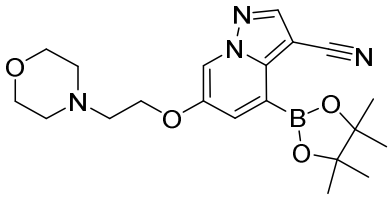
[001222] **Intermediario P121**



[001223] ácido 1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

[001224] Una solución de metil 1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxilato (**Intermediario P120**; 354 mg, 0,702 mmol) en 1:1 THF:MeOH (3,0 mL) se trató con $KOH_{(ac)}$ 2,0 M (3,5 mL, 7,02 mmol), luego se agitó durante 64 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y luego se trató con $NaOH_{(ac)}$ 1,0 M para llevar la mezcla a pH 14. La mezcla se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH (3x). Los extractos acuosos se acidificaron (alrededor de pH 4) con la adición de $HCl_{(ac)}$ 1,0 M y luego se extrajeron con 4:1 DCM:iPrOH (3x). Los extractos orgánicos de la extracción ácida se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (298 mg, 87% de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[001225] **Intermediario P122**

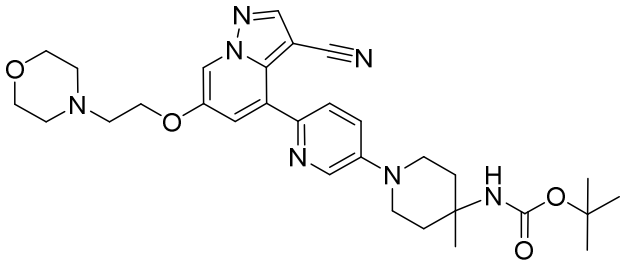


[001226] 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001227] En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79, etapa 1,** 426mg, 1,21mmol), bis(pinacolato)diboro (3,08 g, 12,1 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (89mg, 0,121mmol) y KOAc (595mg, 6,06mmol) en dioxano (10 mL) se roció con $N_{2(g)}$, durante

1 min. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 mL) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/acetona como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (185 mg, 38% de rendimiento). MS (apci) m/z = 317 (M+H).

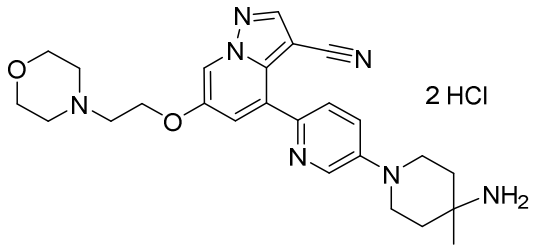
[001228] Intermediario P123



[001229] ter-butil (1-(6-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001230] En un tubo de presión, una suspensión de 6-(2-morfolinoetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P122**; 24 mg, 0,061 mmol) en 3:1 dioxano:agua (0,4 mL) se trató con $Cs_2CO_{3(s)}$ (60 mg, 0,18 mmol) y ter-butil (1-(6-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R45**; 25 mg, 0,068 mmol), luego se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla resultante se trató con X-phos (150,9 mg, 0,3165 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (144,9 mg, 0,1582 mmol), luego se roció con $N_{2(g)}$. Después de sellar el recipiente, la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-90% de acetona/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (5,4 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

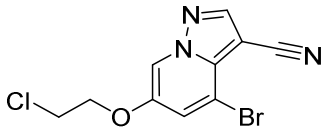
[001231] Intermediario P124



[001232] 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001233] Una solución de ter-butil (1-(6-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P123**; 5,0 mg, 0,0089 mmol) en DCM (500 µL) se trató con HCl 5-6 N en iPrOH (534 µL, 2,67 mmol), y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, mediante azeotropado con Et_2O, y luego se secó en alto vacío para obtener el compuesto del título (4,8 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

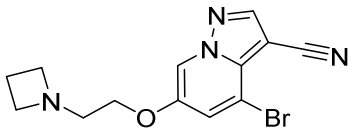
[001234] **Intermediario P125**



[001235] 4-bromo-6-(2-cloroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001236] Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1,** 574 mg, 2,41 mmol) en DMF (2,41 mL) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ anhidro (1,67 g, 12,1 mmol) y 1-cloro-2-yodoetano (221 µL, 2,41 mmol), luego se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se introdujo 1-cloro-2-yodoetano adicional (221 µL, 2,41 mmol), y la mezcla se agitó durante 60 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. La emulsión resultante se filtró, y el filtrado bifásico se separó. Después de volver a extraer los extractos acuosos con 4:1 DCM:iPrOH (3x), se combinaron todos los extractos orgánicos, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (331 mg, 46% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,84 (t, 2H).

[001237] **Intermediario P126**

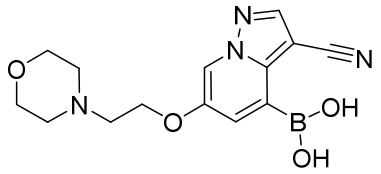


[001238] 6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001239] Una solución de 4-bromo-6-(2-cloroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P125**; 77 mg, 0,256 mmol) en DMF (256 µL) se trató secuencialmente con DIEA (447 µl, 2,56 mmol) y azetidina (43,9 mg, 0,769 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se recolectaron y se secaron en alto vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (42 mg, 51% de rendimiento). MS (apci) m/z = 321 (M+H).

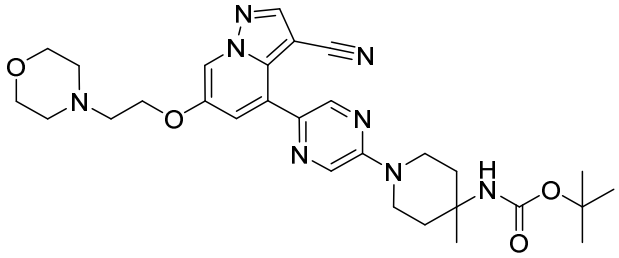
[001240] **Intermediario P127**



[001241] ácido (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico

[001242] En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79, Etapa 1,** 200 mg, 0,3360 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,446 g, 5,694 mmol), *$PdCl_2(dppf)$•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 selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de papel GF/F. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de MeOH en DCM con 2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente). El residuo purificado se disolvió en DCM (2 mL) y se trituró con Et_2O (5 mL). La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se aislaron para obtener el compuesto del título (60 mg, 56% de rendimiento). MS (apci) m/z = 317,1 (M+H).

[001243] **Intermediario P128**

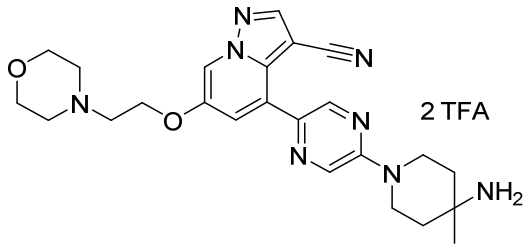


[001244] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001245] En un tubo de presión, una mezcla de ácido (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico (**Intermediario P127**; 215 mg, 0,680 mmol), ter-butil (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R46**; 37,6 mg, 0,0991 mmol), X-phos (64,8 mg, 0,136 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (31,1 mg,

0,0340 mmol) en dioxano (3,40 mL) se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (1,02 mL, 2,04 mmol). La mezcla se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo secuencialmente con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc/hexanos y luego 0-10% de MeOH en DCM con 0,1% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (102 mg, 27% de rendimiento). MS (apci) m/z = 563,3 (M+H).

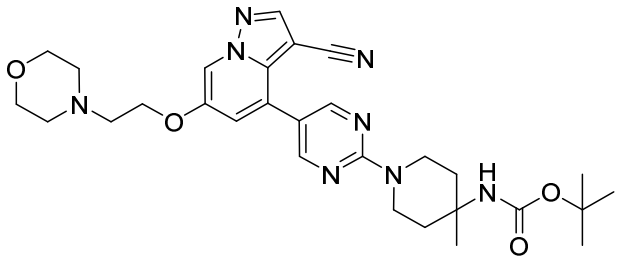
[001246] **Intermediario P129**



[001247] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001248] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P128**; 102 mg, 0,181 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1,4 mL, 18,1 mmol) se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, luego se trituró con Et_2O y se concentró al vacío (la trituración se repitió 3 veces). El residuo sólido se secó en alto vacío para obtener el compuesto del título (125 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[001249] **Intermediario P130**



[001250] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

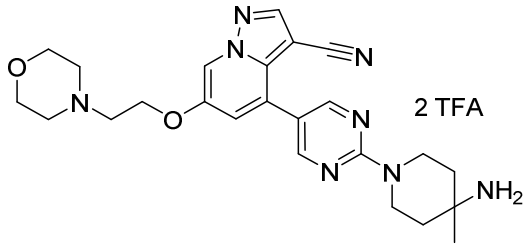
[001251] Etapa 1: Preparación de ácido (2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)borónico. En un recipiente de presión, una mezcla de

ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (0,23 g, 1,1 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,2 g, 0,89 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (0,62 g, 4,5 mmol) se combinó en dioxano (8,9 mL), y el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 337,2 (M+H).

[001252] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato.

En un recipiente sellado, una solución de ácido (2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)borónico (300 mg, 0,892 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (617 mg, 4,46 mmol) en dioxano (8,92 mL) se trató con agua (0,892 mL), 4-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79, etapa 1,** 313 mg, 0,892 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (103 mg, 0,0892 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$. Después de sellar el recipiente, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (3x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (243 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 563,4 (M+H).

[001253] Intermediario P131

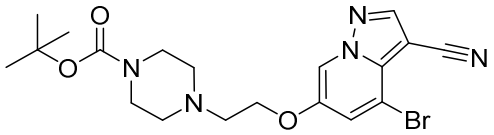


[001254] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001255] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P130**; 91 mg, 0,147 mmol en DCM (2 mL) y TFA (2 mL, 26 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se trató con TFA adicional (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 40°C, y 60 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 3 h para obtener el compuesto del título

(101,52 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

[001256] Intermediario P132



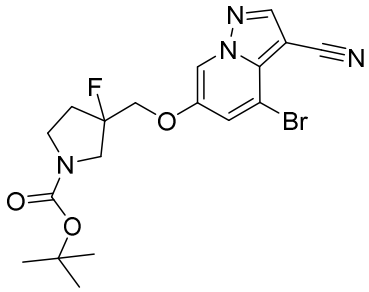
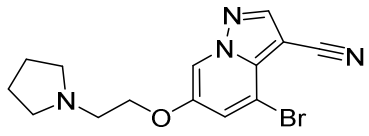
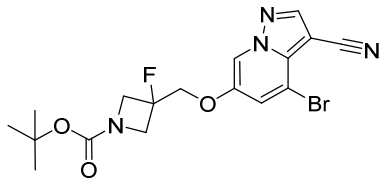
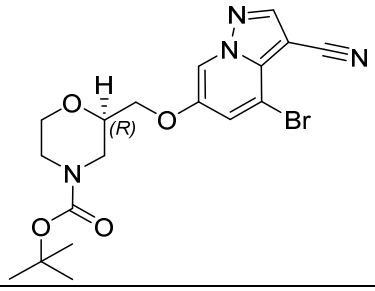
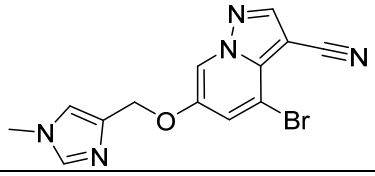
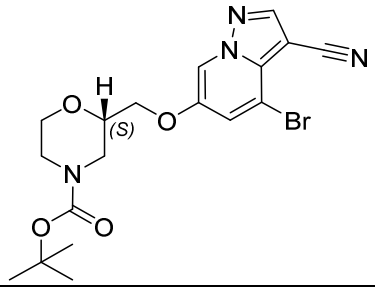
[001257] ter-butil 4-(2-((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato

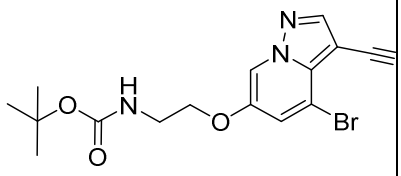
[001258] Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1***,* 200 mg, 0,840 mmol) en DMA (4,20 mL) se trató secuencialmente con $K_2CO_{3(s)}$ (348 mg, 12,1 mmol) y ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato (493 mg, 1,68 mmol), luego se agitó durante 3 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua (5x). Los sólidos se recolectaron, se disolvieron en DCM y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (239 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 452,0 (M+H).

[001259] Los compuestos de la Tabla **bbb** se prepararon con el uso de un procedimiento similar al usado para la síntesis de ter-butil 4-(2-((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P132**) reemplazando ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato por (1,0 – 2,0 equivalentes) del haluro de alquilo adecuado (o sal de haluro de alquilo). Las reacciones se llevaron a cabo entre 50-60°C, y se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. (*****) indica la necesidad de una etapa de preparación adicional, que incluye una preparación acuosa del filtrado (o la mezcla de reacción) con el uso de DCM, agua y salmuera, y luego una purificación cromatográfica de los orgánicos de la extracción con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla bbb

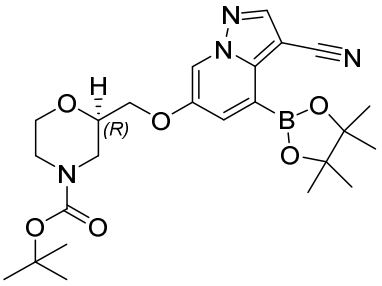
Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	Analítica

Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	Analítica
P133		ter-butil 3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (br m, 1H), 4,19 m, 2H), 3,46-3,82 (m, 6H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) 1,46 (s, 12H).
P134		4-bromo-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	MS (apci) m/z 337 (M+2, con patrón Br)
P135*		ter-butil 3-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 4,49-4,55 (d, 2H), 3,91-4,15 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)
P136*		ter-butil (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato	^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,21 (s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,50(d, 1H), 3,78-4,42(m, 9H), 1,48(s, 9H)
P137*		4-bromo-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	MS (apci) m/z 334 (M+2, con patrón Br)
P138*		ter-butil (S)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato	^{1}H NMR ($CDCl_3$)8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,52-4,14 (m, 9H), 1,48 (s, 9H)

Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	Analítica
P139*		ter-butil (2-((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 1,44 (s, 9H)

[001260]

[001261] Intermediario P140



[001262]

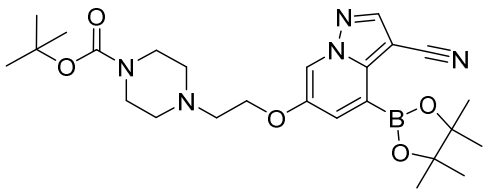
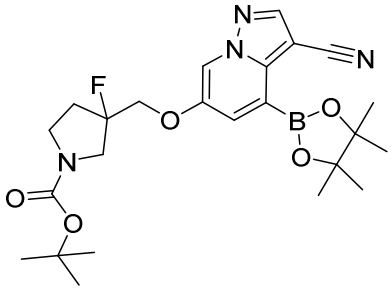
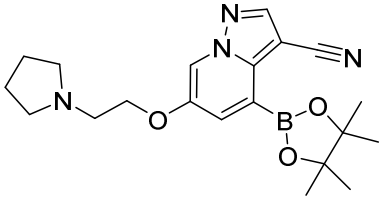
[001263] ter-butil (R)-2-(((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

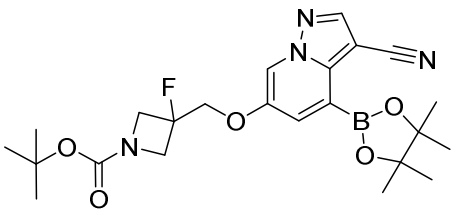
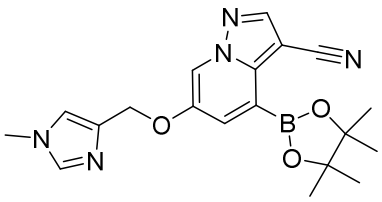
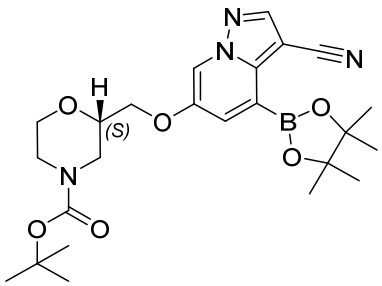
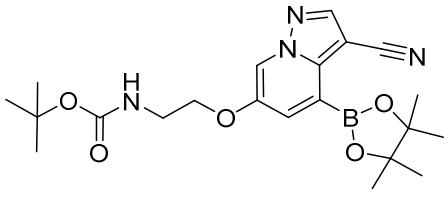
[001264] En un recipiente de presión, una mezcla de ter-butil (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P136**; 367 mg, 0,839 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,131 g, 8,39 mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (68,4 mg, 0,0839 mmol) y KOAc (412 mg, 4,20 mmol) en dioxano (8,393 mL) se roció con $Ar_{(g)}$, durante 10 min. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de 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 obtener el compuesto del título (304 mg, 75% de rendimiento). ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (s,1H), 7,25 (s, 1H), 3,80-4,12 (m, 6H), 3,52-3,75 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,49 (s, 12H).

[001265] Los compuestos de la Tabla **ccc** se prepararon con el uso de un procedimiento similar al usado para la síntesis de ter-butil (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 (**Intermediario P140**) reemplazando ter-butil (R)-2-(((4-bromo-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P136**) por el 4-bromo-6-alcoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo adecuado de la **Tabla bbb**

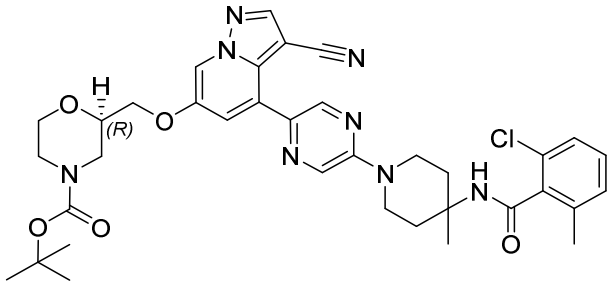
(o el intermediario sintético al que se hace referencia allí). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Las preparaciones se llevaron a cabo con DCM o EtOAc, y (*) indica la necesidad de una segunda trituración de pentano o una purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (en lugar de la trituración).

Tabla ccc

Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	Analítica
P141*		ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato	MS (apci) m/z 416,2 (M-Pinacol) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,45 (t, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,51 (t, 4H) 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 12H).
P142		ter-butil 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-fluoropirrolidin-1-carboxilato	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,49-3,84 (m, 5H), 2,00-2,35 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 12H).
P143*		6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	MS (apci) m/z 301,1 (M-Pinacol)

Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	Analítica
P144		ter-butil 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	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,11-4,39 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 12H)
P145		6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,26 (s, 12H)
P146		ter-butil (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	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 3,54-4,25 (m, 9H), 1,48 (s, 9H), !.42 (s, 12H)
P147		ter-butil (2-((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato	MS (apci) m/z 347,1 (M-pinacol)

[001266] Intermediario P148



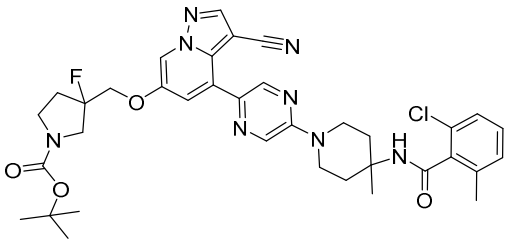
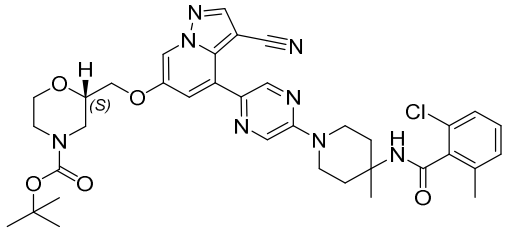
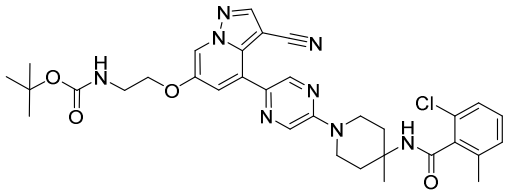
[001267] Ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001268] En un tubo de presión, una mezcla de ter-butil (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 (**Intermediario P140**; 96 mg, 0,198 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Intermediario R48**; 37,6 mg, 0,0991 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (149 µL, 0,297 mmol), X-phos (9,45 mg, 0,0198 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4,54 mg, 0,00495 mmol) en dioxano (1,0 mL) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (40,3 mg, 58% de rendimiento). MS (apci) m/z = 701,2 (M+H).

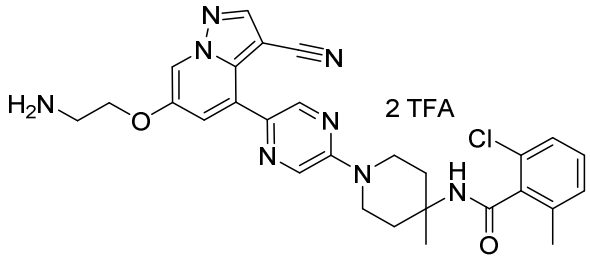
[001269] Los compuestos de la Tabla **ddd** se prepararon con el uso de un procedimiento similar al usado para la síntesis de ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P148**) reemplazando ter-butil (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 (**Intermediario P140**) por el éster de boronato adecuado de la **Tabla ccc** (o el intermediario sintético al que se hace referencia allí). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron luego de una purificación cromatográfica con el uso de un eluyente adecuado.

Tabla ddd

Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z

Intermediario N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
P149		ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato	703,2 (M+H)
P150		ter-butil (S)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato	701,2 (M+H)
P151		ter-butil (2-((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato	645,2 (M+H)

[001270] **Intermediario P152**

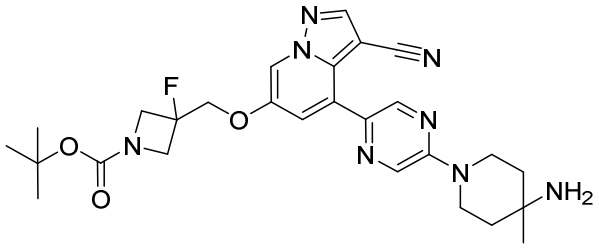


[001271] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamida

[001272] Una solución de ter-butil (2-((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato (**Intermediario P151**; 134 mg, 0,208 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,5 mL, 6,53 mmol)

se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (161 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

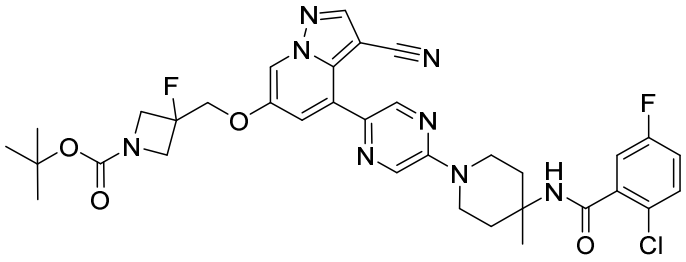
[001273] Intermediario P153



[001274] Ter-butil 3-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato

[001275] En un tubo de presión, una mezcla de ter-butil 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 (**Intermediario P144**; 155 mg, 0,328 mmol), bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina (**Intermediario R47**; 149 mg, 0,328 mmol) se trató con $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (492 µL, 0,984 mmol), X-phos (31,3 mg, 0,0656 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (15,0 mg, 0,0164 mmol) en dioxano (1,64 mL), se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente, primero mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-30% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), y luego mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se diluyó con DCM, y luego se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (27 mg, 15% de rendimiento). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H).

[001276] Intermediario P154

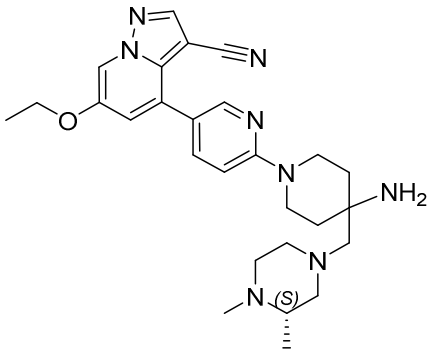


[001277] Ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-5-fluorobenzamido)-4-metilpiperidin-1-

il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato

[001278] Una solución de ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (5,9 mg, 0,034 mmol), ter-butil 3-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Intermediario P153**; 6 mg, 0,011 mmol), DIEA (20 µL, 0,11 mmol) y HATU (8,5 mg, 0,022 mmol) en DCM (112 µL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (3 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z = 693,2 (M+H).

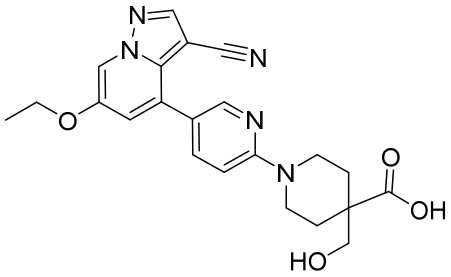
[001279] **Intermediario P155**



[001280] (S)-4-(6-(4-amino-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

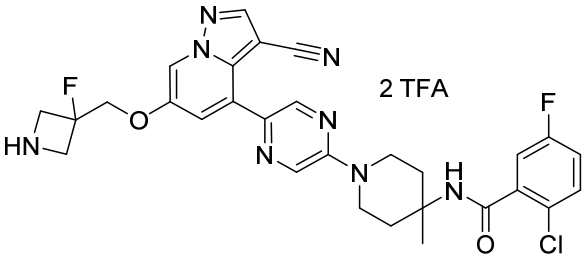
[001281] Una solución de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P99**; 133,0 mg, 0,2259 mmol) en dioxano (5,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (37,1 µL, 0,452 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 d a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x). Los extractos acuosos se lavaron con 4:1 DCM:iPrOH adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (70,1 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

[001282] **Intermediario P156**



[001283] El Intermediario P156 se aisló como un producto derivado en la preparación de etil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato (Ejemplo 701).

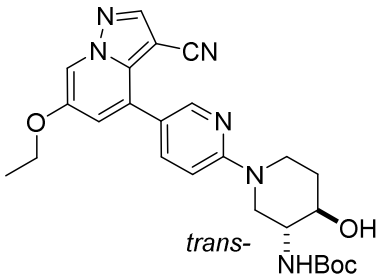
[001284] **Intermediario P157**



[001285] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida

[001286] Una solución de ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-5-fluorobenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Intermediario P154**; 19 mg, 0,027 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL, 13 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (16 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) m/z = 593,2 (M+H).

[001287] **Intermediario P158**

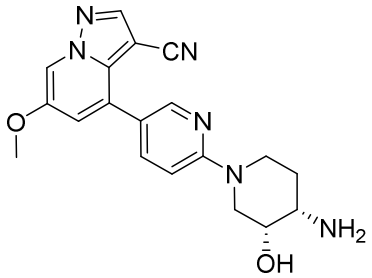


[001288] ter-butil ((3r,4r)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato

[001289] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,204 g, 0,723 mmol), ter-butil ((3r,4r)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (0,313 g, 1,45 mmol) y DIEA (0,378 ml, 2,17 mmol) en DMSO (1,81 mL) se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto del título (0,33 g, 0,69 mmol, 95% de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001290] **Intermediario P159**

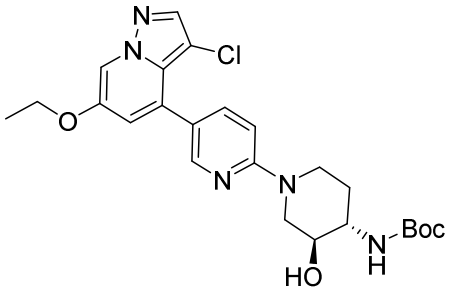


[001291] 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001292] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93**, 0,206 g, 0,768 mmol), ter-butil ((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (0,216 g, 0,998 mmol) y DIEA (0,669 mL, 3,84 mmol) en DMSO (1,92 mL) se calentó hasta 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se preparó con EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM) para obtener el producto del título (0,223 g, 62,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

[001293] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (0,223 g, 0,480 mmol) se absorbió en DCM y TFA (1 mL cada uno), y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, se absorbió en DCM y se agitó con MP-carbonato durante 20 min. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el producto del título (0,055 g, 31,4% de rendimiento). MS (apci) m/z = 365,1 (M+H).

[001294] Intermediario P160

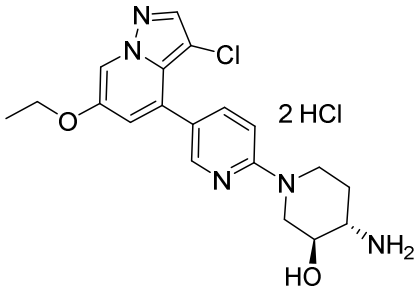


[001295]

[001296] ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato

[001297] Una solución de 3-cloro-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**Ejemplo 425, Etapa 2**; 93,1 mg, 0,319 mmol) y ter-butil ((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (104 mg, 0,479 mmol) en DMSO (2 mL) se trató con DIEA (0,279 mL, 1,60 mmol) y se agitó a 115°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró, lo que produjo el compuesto del título (112 mg, 72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001298] Intermediario P161

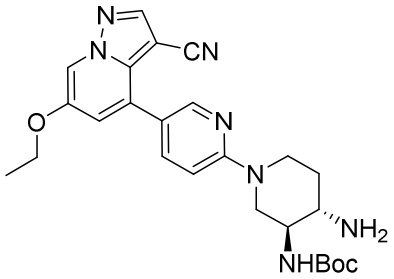


[001299]

[001300] (3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol diclorhidrato

[001301] Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P160**, 110 mg, 0,225 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL, 0,225 mmol) se trató con HCl (0,0370 mL, 0,451 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación del solvente al vacío produjo el compuesto del título como un sólido, asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 388,2 (M+H).

[001302] Intermediario P162

[001303] 

[001304] ter-butil ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato

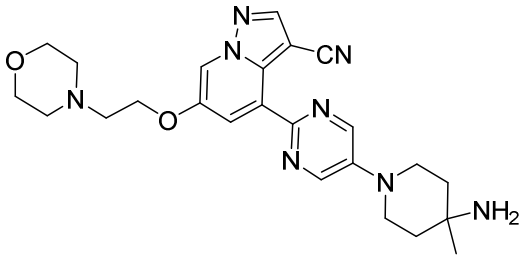
[001305] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato. Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,270 g, 0,957 mmol), ter-butil ((3S,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (0,414 g, 1,91 mmol) y base de Hunig (0,500 ml, 2,87 mmol) en DMSO (2,39 mL) se calentó hasta 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se preparó con EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,291 g, 63,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

[001306] Etapa 2: Preparación de (3S,4R)-3-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il metansulfonato. Una mezcla de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (0,291 g, 0,608 mmol), cloruro de metansulfonilo (0,0471 ml, 0,608 mmol) y base de Hunig (0,159 ml, 0,912 mmol) en DCM (6,08 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,293 g, 86,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 557,2 (M+H).

[001307] Etapa 3: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato. (3S,4R)-3-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il metansulfonato (0,293 g, 0,526 mmol) y NaN_3 (0,0513 g, 0,790 mmol) en DMF (2,11 mL) se calentaron hasta 90°C durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (0,177 g, 66,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[001308] Etapa 4: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato. Ter-butil ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (0,177 g, 0,351 mmol) y Pd/C (0,00748 g, 0,0703 mmol) en MeOH (3,51 mL) se agitaron en globo de H_2 durante la noche. Esto se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,152 g, 90,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001309] Intermediario P163



[001310]

[001311] 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001312] Etapa 1: Preparación de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de ácido (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico (**Intermediario P127**, 86 mg, 0,27 mmol) y 5-bromo-2-yodopirimidina (78 mg, 0,27 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,8 mL), se agregaron XPhos (26 mg, 0,054mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12mg, 0,014mmol) y K_3PO_4 2M (0,4 mL, 0,8 mmol). La reacción se calentó hasta 60ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se dividió en DCM y agua (15 mL cada uno), y luego se extrajeron los extractos acuosos con DCM (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0 a 100% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto del título (48 mg, 41%). MS (apci) m/z = 429,1, 431,1 (M+H).

[001313] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato.

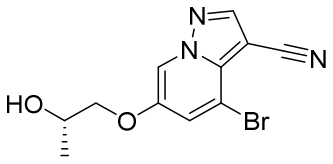
Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (48 mg, 0,11 mmol), ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (36 mg, 0,17 mmol), Cs_2CO_3 (73 mg, 0,22 mmol), XPHOS (11 mg, 0,022 mmol) y Pd_2dba_3 (10 mg, 0,011 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una almohadilla de Celite® y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía

en sílice (10-100% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto del título (22 mg, 35%). MS (apci) m/z = 563,3 (M+H).

[001314] Etapa 3: Preparación de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de ter-butil (1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (22 mg, 0,04 mmol) en 1:1 DCM:TFA se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El material crudo se absorbió en una cantidad mínima de MeOH y se hizo pasar a través de un tapón de resina P1-HCO_3. La eliminación de un solvente a presión reducida produjo el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[001315] Intermediario P164

[001316]

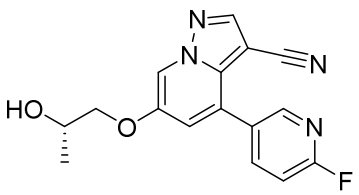


[001317] (S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001318] Una mezcla de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario 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 sellado. Después de enfriarse hasta 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 gruesa, y el filtrado bifásico se separó. Los extractos orgánicos se lavaron nuevamente con salmuera (50 mL), luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-90% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (357 mg, 57% de rendimiento). ^{1}H NMR (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).

[001319] Intermediario P165

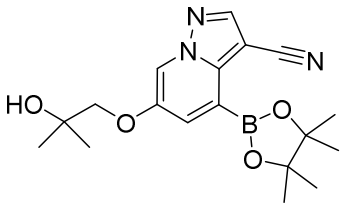
[001320]



[001321] (S)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001322] En un tubo de presión, una solución de (S)-4-bromo-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P164**; 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 $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (1808 µL, 3,62 mmol) se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min. La mezcla resultante se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (34,8 mg, 0,0301 mmol), luego se roció nuevamente con $N_{2(g)}$ durante 5 min, antes de sellar el recipiente. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h a 80°C. Después de enfriarse hasta 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 recolectaron para obtener limpiamente el compuesto del título (191 mg, 51% de rendimiento). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

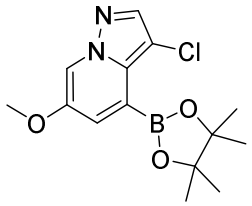
[001323] **Intermediario P166**



[001324] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001325] En un recipiente de presión, una mezcla de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P41;** 2,0 g, 6,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,5 g, 9,7 mmol), $PdCl_2$*(dppf)*•CH_2Cl_2 (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 selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse 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 mediante cromatografía en sílice (25% de EtOAc en hexanos como el eluyente) para obtener el compuesto del título (2,2 g, 91% de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

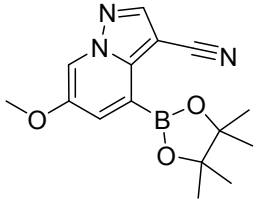
[001326] **Intermediario P167**



[001327] 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

[001328] Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Intermediario P84**, **Etapa 1**; 152mg, 0,581mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (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 selló, y la mezcla se agitó durante 2 h 15 min a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (102 mg, 57%). MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

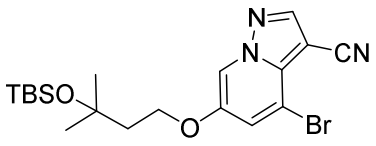
[001329] **Intermediario P168**



[001330] 6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001331] Una mezcla de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**, **Etapa 6**; 150 mg, 0,6 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (17 mg, 0,02 mmol), KOAc (165 mg, 1,7 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2”-bi(1,3,2-dioxaborolano) (267 mg, 1,05 mmol) en dioxano (4 mL) se roció con argón, luego se calentó hasta 90°C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-10% de MeOH/DCM) para obtener el producto del título (126 mg, 70%).

[001332] **Intermediario P169**

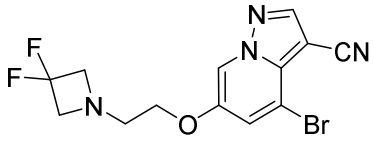


[001333] 4-bromo-6-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-

3-carbonitrilo

[001334] A una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 194 mg, 0,815 mmol) en DMA (4,0 mL, 0,815 mmol), se agregó K_2CO_3 (338 mg, 2,44 mmol), y luego ((4-bromo-2-metilbutan-2-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano (459 mg, 1,63 mmol). La reacción se selló y se calentó a 60°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con salmuera y se filtró, se enjuagó con agua. El sólido obtenido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y luego se agregó Et_2O para inducir la precipitación. Después de agitar durante 2 h, la suspensión se filtró para obtener el producto del título (250 mg, 70%). 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,19 (s, 1H), 8,09 (br d,1H), 7,42 (br d, 1H), 4,13 (t, 2H), 1,97 (t, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

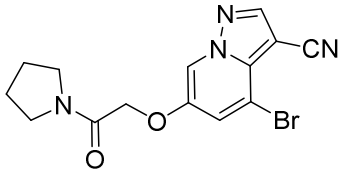
[001335] **Intermediario P170**



[001336] 4-bromo-6-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001337] A una mezcla de 4-bromo-6-(2-cloroetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P125**; 50 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,33 mL), se agregó DIEA (291 µl, 1,7 mmol), y luego 3,3-difluoroazetidina (46 mg, 0,50 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 4 d, después de lo cual se agregó 3,3-difluoroazetidina adicional (46 mg, 0,50 mmol) y continuó el calentamiento durante 16 h más para que se complete. La reacción se diluyó con agua y se filtró para obtener el producto del título, que se usó directamente sin purificaciones adicionales (31 mg, 37%). MS (apci) m/z = 357, 359 (M+H).

[001338] **Intermediario P171**

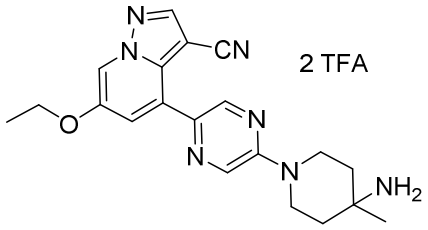


[001339] 4-bromo-6-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001340] A una solución de 4-bromo-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1**; 100 mg, 0,420 mmol) en DMA (2 mL), se agregó K_2CO_3 (87,1 mg, 0,63 mmol), y luego 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (74,4 mg, 0,504 mmol). La

reacción se calentó a 50°C durante la noche, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 1 h antes de filtrarse y enjuagarse con agua (5 mL), lo que generó el producto del título como un sólido beige (127 mg, 86%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

[001341] **Intermediario P172**

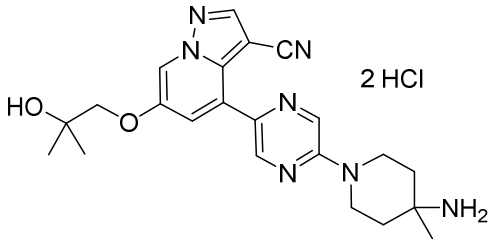


[001342] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001343] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. Una mezcla de 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P110**; 500 mg, 1,60 mmol), ter-butil (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R46**; 521,8 mg, 1,60 mmol), K_3PO_4 (2 M ac., 2,4 mL, 4,79 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (152,2 mg, 0,32 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (73,10 mg, 0,080 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 mL) se desgasificó con argón durante 3 min, luego se selló y se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de una preparación acuosa, el material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título (338,5 mg, 44%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[001344] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (338,5 mg, 0,71 mmol) en DCM (2 mL), se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con Et_2O (20 mL) y se filtró para obtener el producto del título (342 mg, 80%). MS (apci) m/z = 378,1 (M+H).

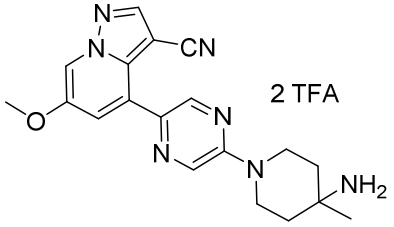
[001345] **Intermediario P173**



[001346] 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[001347] El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Intermediario P172**, reemplazando 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P166**) en la Etapa 1. MS (apci) m/z = 422,3 (M+H).

[001348] **Intermediario P174**



[001349] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

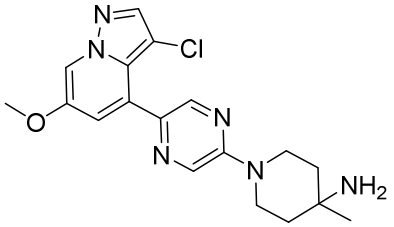
[001350] Etapa 1: Preparación de ter-butil (4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)carbamato. En un recipiente de presión, se combinaron ter-butil (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R46**; 26 mg, 0,080 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2"-bi(1,3,2-dioxaborolano) (202 mg, 0,80 mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (6,5 mg, 0,0080 mmol), KOAc (39 mg, 0,40 mmol) y dioxano (796 µl). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min antes de sellarse y calentarse hasta 90°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se dividió en DCM y agua, con la extracción de los extractos acuosos con DCM (3x) después de la separación de fases. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa asumiendo rendimiento cuantitativo.

[001351] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. Una mezcla de 4-bromo-6-

metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1, Etapa 6**; 300 mg, 1,19 mmol), ter-butil (4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)carbamato (1158 mg, 1,19 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (138 mg, 0,119 mmol) y Na_2CO_3 (2 M ac, 3,6 mL, 7,14 mmol) en dioxano (6,0 mL) se roció con argón durante 10 min, y luego se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con 4:1 DCM:IPA (5x10 mL). Las extracciones orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, y el filtrado se concentró, y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para obtener el producto del título como un sólido (173 mg, 31%). MS (apci) m/z = 464,2 (M+H).

[001352] Etapa 3: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (173 mg, 0,336 mmol) en DCM (2 mL), se agregó TFA (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se diluyó con Et_2O (20 mL) y se filtró para obtener el producto del título (163 mg, 78%). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

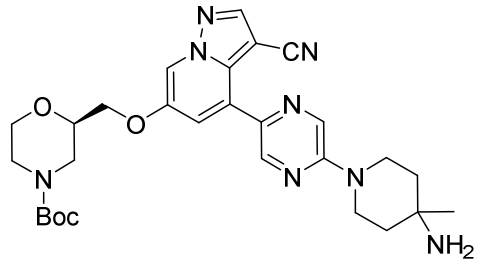
[001353] **Intermediario P175**



[001354] 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina

[001355] Una mezcla de 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (**P167** 55 mg, 0,18 mmol), 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina (**R47**, 40 mg, 0,18 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (17 mg, 0,036 mmol)) y $Pd_2(dba)_3$ (8,2 mg, 0,0089 mmol) en 1,4-dioxano (891 µL) y K_3PO_4 (2 M ac., 267 µL) se roció con argón antes de sellarse y calentarse hasta 80°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH en DCM con 0,2% de NH_4OH) para obtener el compuesto del título (29 mg, 44%). LCMS m/z = 373,1 (M+H).

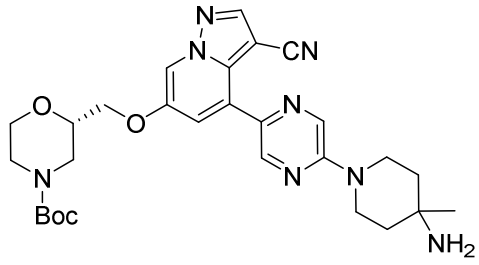
[001356] **Intermediario P176**



[001357] ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001358] El compuesto del título (36 mg, 16%) se preparó mediante un método similar al descrito en el **Intermediario P175**, reemplazando 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina por ter-butil (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 (**Intermediario P140**). LCMS m/z = 549,3 (M+H).

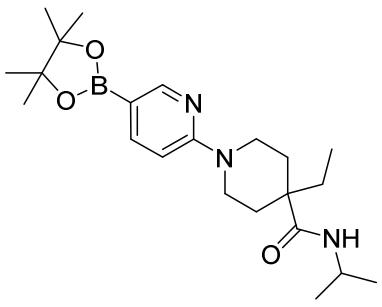
[001359] **Intermediario P177**



[001360] ter-butil (S)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[001361] El compuesto del título (36 mg, 16%) se preparó mediante un método similar al descrito en el **Intermediario P175**, reemplazando 3-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina por ter-butil (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 (**Intermediario P146**). LCMS m/z = 549,3 (M+H).

[001362] **Intermediario R3**

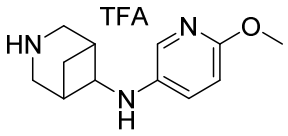


[001363] 4-etil-N-isopropil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida

[001364] Etapa 1: Preparación de ácido 1-(5-boronopiridin-2-il)-4-etilpiperidin-4-carboxílico. Una solución de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,0 g, 9,0 mmol) en DMSO (18 mL) se trató con ácido 4-etilpiperidin-4-carboxílico (4,7 g, 30 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (5,0 g, 36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 20 % de MeOH/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (4,2 mg, rendimiento cuantitativo). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001365] Etapa 2: Preparación de 4-etil-N-isopropil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida. Una solución de ácido 1-(5-boronopiridin-2-il)-4-etilpiperidin-4-carboxílico (2,45 g, 8,81 mmol) en DMA (35 mL) se trató secuencialmente con DIEA (8,44 mL, 48,5 mmol), propan-2-amina (2,25 mL, 26,4 mmol) y HATU (8,37 g, 22,0 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con 20% de MeOH/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (0-80% de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,0 g, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

[001366] **Intermediario R8**



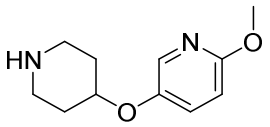
[001367] N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-amina (sal de TFA)

[001368] Etapa 1: Preparación de ter-butil 6-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato. En una atmósfera de $N_{2(g)}$, una solución de ter-butil 6-oxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato (40 mg, 0,19 mmol) y 6-metoxipiridin-3-amina (33 mg, 0,27 mmol) en 1:1 MeOH: DCE (1,5 mL) se trató con decaborano (6,9 mg, 0,057 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$

anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (56 mg, 93% de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001369] Etapa 2: Preparación de N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-amina (sal de TFA). Una solución de ter-butil 6-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato (56 mg, 0,175 mmol) en DCM (500 µL) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (0,40 mL, 5,26 mmol y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de agua-ACN con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como sal de TFA. (25 mg, 65% de rendimiento). MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

[001370] **Intermediario R13**



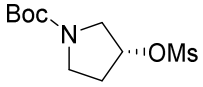
[001371] (2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina

[001372] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 6-metoxipiridin-3-ol (100 mg, 0,799 mmol) y ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (161 mg, 0,799 mmol) en THF se trató con PPh_3 (231 mg, 0879 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con DIAD (186 µL, 0,959 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 9 h a temperatura ambiente, luego durante la noche a 70°C antes de introducir DIAD adicional (186 µL, 0,959 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 70°C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se suspendió en DCM y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (246 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 309,15 (M+H).

[001373] Etapa 2: Preparación de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (246 mg, 0,80 mmol) en DCM (4,0 mL) se trató con TFA (4,0 mL, 0,80 mmol), luego se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de introducir TFA adicional (1 mL). Después de

agitar durante 45 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (127,5 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 209,1 (M+H).

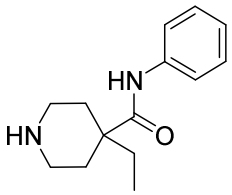
[001374] **Intermediario R14**



[001375] Ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato

[001376] Una solución de N-ter-butoxicarbonil-(R)-(-)-3-pirrolidinol (2,0 g, 10,7 mmol) en DCM (28 mL) se trató con TEA (2,9 mL, 21,4 mmol). La solución se enfrió hasta 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó cloruro de metansulfonilo (868 µL, 11,2 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,83 g, 100% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,24 (s, 1H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

[001377] **Intermediario R15**



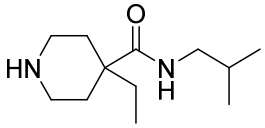
[001378] 4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida

[001379] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil 4-etil-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato.</u> Una solución de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico (269,5 mg, 1,047 mmol) y HATU (477,9 mg, 1,257 mmol) en DMF (3,9 mL) se trató con DIEA (3,649 mL, 2,095 mmol) y anilina (0,1051 mL, 1,152 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico

asumido, 348,1 mg, 1,047 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M+H-Boc).

[001380] Etapa 2: Preparación de 4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-etil-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (348,1 mg, 1,047 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (162,4 mg, 0,6990 mmol, 66,7% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 233,1 (M+H).

[001381] **Intermediario R16**

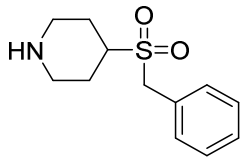


[001382] 4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[001383] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-etil-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico (260,3 mg, 1,012 mmol) y HATU (461,5 mg, 1,214 mmol) en DMF (3,9 mL) se trató con DIEA (3,524 mL, 2,023 mmol) y 2-metilpropan-1-amina (81,38 mg, 1,113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 216 mg, 1,012 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 213,2 (M+H-Boc).

[001384] Etapa 2: Preparación de 4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-etil-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (216 mg, 1,012 mmol) en DCM (1 mL) se trató con TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (100,8 mg, 0,3988 mmol, 39% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 213,2 (M+H).

[001385] **Intermediario R17**



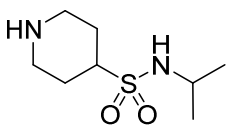
[001386] 4-(bencilsulfonil)piperidina

[001387] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(benciltio)piperidin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-mercaptopiperidin-1-carboxilato (211,2 mg, 0,9718 mmol) y bromuro de bencilo (199,5 mg, 1,166 mmol) en DMF (3,9 mL) se trató con carbonato de potasio (537,2 mg, 3,887 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 60 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (290,1 mg, 0,9436 mmol, 97% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 208,1 (M+H-Boc).

[001388] Etapa 2: Preparación de ter-butil 4-(bencilsulfonil)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-(benciltio)piperidin-1-carboxilato (290,1 mg, 0,9436 mmol) en DCM (9,5 mL), se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (488,5 mg, 2,831 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 320,3 mg, 0,9436 mmol) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 240,1 (M+H-Boc).

[001389] Etapa 3: Preparación de 4-(bencilsulfonil)piperidina. Una solución de ter-butil 4-(bencilsulfonil)piperidin-1-carboxilato (320,3 mg, 0,9436 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, luego se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (138,0 mg, 0,5766 mmol, 61,1% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 240,1 (M+H).

[001390] **Intermediario R18**

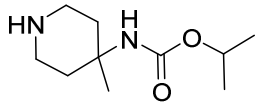


[001391] N-isopropilpiperidin-4-sulfonamida

[001392] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(N-isopropilsulfamoil)piperidin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato (1,0137 g, 3,5723 mmol) en DCM (2 mL) se trató con piridina (722 µL, 8,93 mmol) y propan-2-amina (460 µL, 5,36 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con agua (4x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en suficiente pureza para usarlo en la etapa 2 (1,09 g, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 207,2 [(M-Boc)+H].

[001393] Etapa 2: Preparación de N-isopropilpiperidin-4-sulfonamida. Ter-butil 4-(N-isopropilsulfamoil)piperidin-1-carboxilato crudo (1,09 g, 3,56 mmol) se suspendió en DCM (5 mL) y se trató con TFA (2,5 mL, 32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se suspendió en 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (734 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 207,2 (M+H).

[001394] **Intermediario R19**



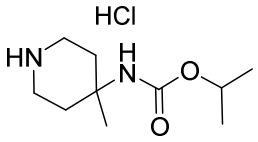
[001395] isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001396] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((isopropoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato (546,5 mg, 2,550 mmol) y DIEA (1113 µL, 6,375 mmol) en DCM (164,1 µL) se enfrió hasta 0°C, luego se trató por goteo (durante 10 min) con carbonocloridato de isopropilo (3825 µL, 3,825 mmol). Después de calentarse gradualmente hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (746,6 mg, 97% de rendimiento). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

[001397] Etapa 2: Parte A: Preparación de isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato. Una mezcla de ter-butil 4-((isopropoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato (315,0 mg, 1,049 mmol) en DCM (4 mL) se trató por goteo con TFA (2,5

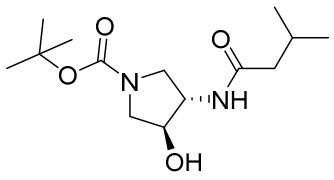
mL, 32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se suspendió en DCM, se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y luego la mezcla bifásica se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH. La fase acuosa se apartó para la Etapa 2: Parte B. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (96,0 mg, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

[001398] Etapa 2: Parte B: Preparación de isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato.



[001399] El compuesto del título adicional, en la forma de sal de HCl, se extrajo de la fase acuosa con el ajuste del pH de los extractos acuosos a pH 2 con la adición de $HCl_{(ac)}$ 2M. Los extractos acuosos acidificados se concentraron al vacío, lo que redujo el volumen a la mitad. La trituración de esta mezcla con dioxano produjo un precipitado, que se recolectó mediante filtración. El secado al aire posterior de los sólidos produjo la sal de HCl del compuesto del título (182,7 mg, rendimiento cuantitativo en función de la recuperación esperada). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H):

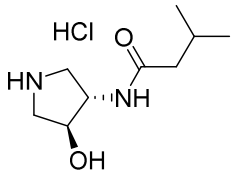
[001400] Intermediario R20



[001401] ter-butil (3S,4S)-3-hidroxi-4-(3-metilbutanamido)pirrolidin-1-carboxilato

[001402] Una solución de ter-butil (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (355,5 mg, 1,758 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DIEA (921,0 µL, 5,273 mmol), luego se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla a 0°C se trató por goteo con cloruro de isovalerilo (235,7 µL, 1,933 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, en los cuales la temperatura alcanzó gradualmente la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (487,2 mg, 97% de rendimiento). MS (apci) m/z = 187,2 ([M – boc]+H).

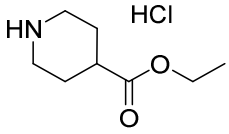
[001403] Intermediario R21



[001404] N-((3S,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida clorhidrato

[001405] Una solución de ter-butil (3S,4S)-3-hidroxi-4-(3-metilbutanamido)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R20**; 487,2 mg, 1,701 mmol) en dioxano (2,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (139,7 µL, 1,701 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (378 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 187,2 (M+H-Boc).

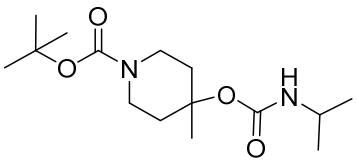
[001406] **Intermediario R22**



[001407] etil piperidin-4-carboxilato clorhidrato

[001408] Una solución de 1-(ter-butil) 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato (321,9 mg, 1,251 mmol) en DCM (2,0 mL) se trató con TFA (2,0 mL, 25,96 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se suspendió en dioxano, y se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (240 mg, 99% de rendimiento).

[001409] **Intermediario R23**

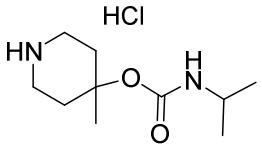


[001410] ter-butil 4-((isopropilcarbamoil)oxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato

[001411] Una solución de 2-isocianatopropano (50,5 mg, 0,593 mmol) en DCM (2 mL) y $HCl_{(ac)}$ 12 M (2,44 µL, 0,0297 mmol) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, luego se agregó a ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (172,1 mg, 0,7994 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de introducir 2-isocianatopropano adicional (50,5 mg, 0,593 mmol) y $HCl_{(ac)}$ 12 M (2,44 µL, 0,0297 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de introducir otro equivalente de 2-isocianatopropano

(50,5 mg, 0,593 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (180 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

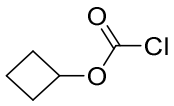
[001412] **Intermediario R24**



[001413] 4-metilpiperidin-4-il isopropilcarbamato clorhidrato

[001414] Una solución de ter-butil 4-((isopropilcarbamoil)oxi)-4-metilpiperidin-1-carboxilato (**Intermediario R23**; 60 mg, 0,20 mmol) en DCM (1,0 mL) se trató con TFA (1,0 mL, 13,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se suspendió en dioxano (1 mL) y se trató con dos gotas de $HCl_{(ac)}$ concentrado. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

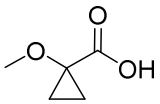
[001415] **Intermediario R25**



[001416] carbonocloridato de ciclobutilo

[001417] El compuesto del título (93,3 mg, 0,693 mmol, se asume rendimiento cuantitativo) se preparó y se elaboró con el uso de un procedimiento similar al descrito para carbonocloridato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (**Intermediario R54**), reemplazando (S)-tetrahidrofuran-3-ol (100 mg, 1,13 mmol) por ciclobutanol (54,3 µl, 0,693 mmol).

[001418] **Intermediario R26**



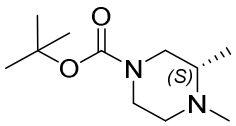
[001419] ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico

[001420] Etapa 1: Preparación de metil 1-metoxiciclopropan-1-carboxilato. Una solución de ácido 1-hidroxi-1-ciclopropancarboxílico (1,02 g, 9,99 mmol) en DMF (33 mL) se trató secuencialmente con yodometano (1,56 mL, 25,0 mmol) y NaH (60 % en peso en aceite mineral; 1,00 g, 25,0 mmol), luego se agitó durante 16 h a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua, y luego se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x), y luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en suficiente pureza para continuar en la etapa 2 (1,30 g, rendimiento cuantitativo).

[001421] Etapa 2: Preparación de ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico. Una solución de metil 1-metoxiciclopropan-1-carboxilato crudo (Etapa 1; 1,30, 9,99 mmol, asumido) en 1:1 THF:MeOH (60 mL) se trató con $KOH_{(ac)}$ 2,0 M. (14,99 mL, 29,97 mmol), luego se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con Et_2O y se extrajo con $NaOH_{(ac)}$ 1,0 M (2x). Los extractos acuosos combinados se acidificaron hasta pH ~2 con la adición de $HCl_{(ac)}$ 4,0 M, luego se extrajeron con DCM (2x). Los extractos de DCM combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (240 mg, 99% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,14-1,04 (m, 4H).

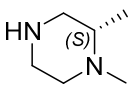
[001422] **Intermediario R27**



[001423] ter-butil (S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato—

[001424] Una solución de ter-butil (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (4,9980 g, 24,955 mmol) en DCM (10 mL) se trató con formaldehído (37% en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 2,79 mL, 37,4 mmol), y se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con $NaBH(AcO)_3$ (7,9334 mg, 37,432 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se filtró. El filtrado se extrajo secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x) y agua. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (3,9335 g, 74% de rendimiento). MS (apci) m/z = 215,2 (M+H).

[001425] **Intermediario R28**

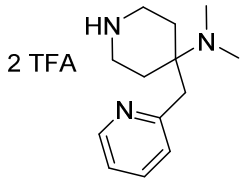


[001426] (S)-1,2-dimetilpiperazina

[001427] Una solución de ter-butil (S)-3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato

(**Intermediario R27**; 3,9335 g, 18,354 mmol) en DCM (2,0 mL) se trató con TFA (1,5 mL, 19,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (2,0 g, 95% de rendimiento). MS (apci) m/z = 115,3 (M+H).

[001428] **Intermediario R29**

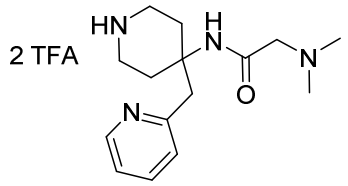


[001429] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N,N-dimetil-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amina

[001430] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de ter-butil 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (50,2 mg, 0,172 mmol) en DCM (1,15 mL) se trató con formaldehído (37% en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 64,7 µl, 0,861 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (365 mg, 1,72 mmol), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Después de volver a extraer una vez más todos los extractos acuosos con DCM, todos los extractos de DCM se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de EtOAc/hexanos y luego 0-10% de MeOH en EtOAc) para obtener limpiamente el compuesto del título (55 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

[001431] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N,N-dimetil-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amina. Una mezcla de ter-butil 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (55 mg, 0,172 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (1 mL, 6,51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (77,0 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

[001432] **Intermediario R30**



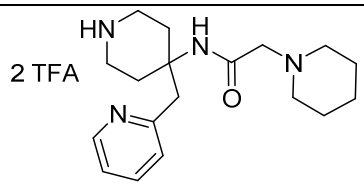
[001433] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(dimetilamino)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida

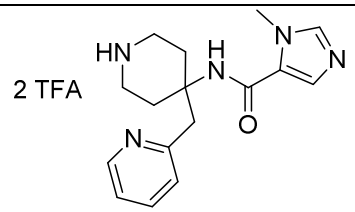
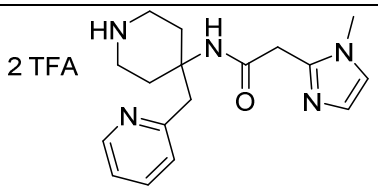
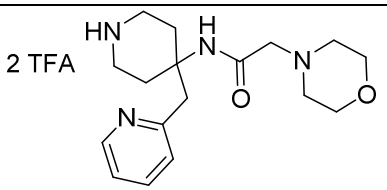
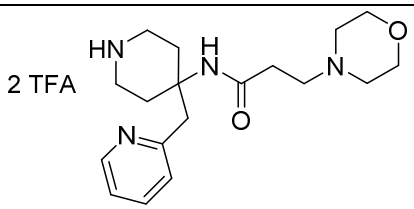
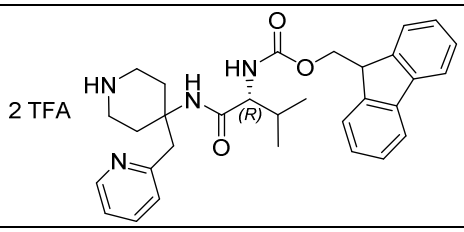
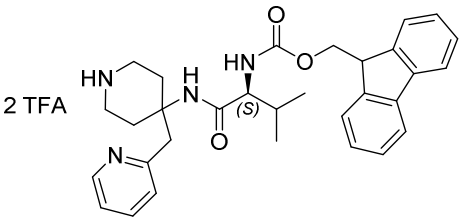
[001434] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(2-(dimetilamino)acetamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 1 ter-butil 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (50 mg, 0,172 mmol) en DCM (1144 µL) se trató secuencialmente con HATU (78,3 mg, 0,206 mmol), DIEA (59,8 µL, 0,343 mmol) y N,N-dimetilglicina (19,5 mg, 0,189 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH (5 mL), se eluyó a través de resina básica (Stratospheres P1-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (50 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001435] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(dimetilamino)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida. Una mezcla de ter-butil 4-(2-(dimetilamino)acetamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (50 mg, 0,13 mmol) en DCM (1 mL) se trató con TFA (1 mL, 13,07 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (50 mg, 75% de rendimiento). MS (apci) m/z = 277,2 (M+H).

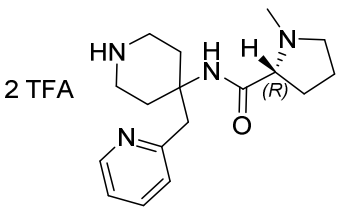
[001436] Los compuestos de la Tabla **aaa** se prepararon con el uso de un procedimiento de 2 etapas similar al usado para la síntesis de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(dimetilamino)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida (**Intermediario R30**) reemplazando N,N-dimetilglicina en la etapa 1 por (1,0 - 1,1 equivalentes) del ácido carboxílico adecuado.

Tabla aaa

Int N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
R31		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(piperidin-1-il)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida	317,3 (M+H)

Int N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
R32		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-metil-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-imidazol-5-carboxamida	300,2 (M+H)
R33		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida	314,3 (M+H)
R34		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-morfolino-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida	319,2 (M+H)
R35		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-morfolino-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propanamida	333,2 (M+H)
R36		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (9H-fluoren-9-il)metil (R)-(3-metil-1-oxo-1-((4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato	513,2 (M+H)
R37		bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-(3-metil-1-oxo-1-((4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)butan-2-il)carbamato	513,2 (M+H)

[001437] Intermediario R38

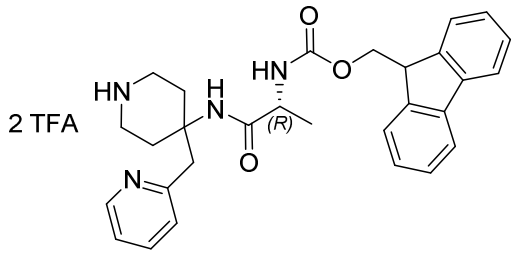


[001438] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-1-metil-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida

[001439] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-4-(1-metilpirrolidin-2-carboxamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 1 ter-butil 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (50 mg, 0,172 mmol) en DCM (1144 µL) se trató secuencialmente con HATU (78,3 mg, 0,206 mmol), DIEA (59,8 µL, 0,343 mmol) y N-metil-D-prolina clorhidrato (28,4 mg, 0,172 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH (5 mL), se eluyó a través de resina básica (Stratospheres P1-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (55 mg, 80% de rendimiento). MS (apci) m/z = 408,3 (M+H).

[001440] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-1-metil-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida. Una mezcla de ter-butil (R)-4-(1-metilpirrolidin-2-carboxamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (55 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 mL) se trató con TFA (1 mL, 13,07 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (55 mg, 76% de rendimiento). MS (apci) m/z = 303,2 (M+H).

[001441] **Intermediario R39**



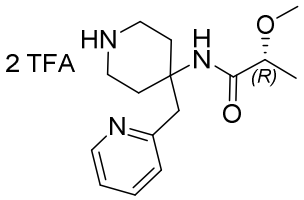
[001442] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (9H-fluoren-9-il)metil (R)-(1-oxo-1-((4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato

[001443] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-4-(2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 1 ter-butil 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (51,3 mg, 0,176 mmol) en DCM (880 µL) se trató secuencialmente con HATU (80,3 mg, 0,211 mmol), DIEA (61,3 µL, 0,352 mmol) y (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-D-alanina (58,0 mg, 0,176 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla

de reacción se lavó con agua, luego se secó en $Na_2SO_{4(s)}$, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/hexanos y luego 0-10% de MeOH/EtOAc) para obtener limpiamente el compuesto del título (107 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 585,2 (M+H).

[001444] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (9H-fluoren-9-il)metil (R)-(1-oxo-1-((4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato. Una mezcla de ter-butil (R)-4-(2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (55 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 mL) se trató con TFA (0,5 mL, 6,53 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001445] **Intermediario R40**



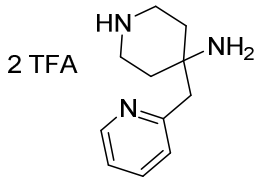
[001446] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-2-metoxi-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propenamida

[001447] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-4-(2-metoxipropanamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 1 ter-butil 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (51,3 mg, 0,176 mmol) en DCM (880 µL) se trató secuencialmente con HATU (80,3 mg, 0,211 mmol), DIEA (61,3 µL, 0,352 mmol) y ácido (R)-(+)-2-metoxipropionico (18,9 µL, 0,176 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso un gradiente escalonado de 0-100% de EtOAc/Hex y luego 0-10% de MeOH/EtOAc) para obtener limpiamente el compuesto del título (0,176 mmol, se asumió rendimiento cuantitativo), que se usó directamente en la etapa 2. MS (apci) m/z = 378,2 (M+H).

[001448] Etapa 2: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-metoxi-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propenamida. Una mezcla de ter-butil (R)-4-(2-metoxipropanamido)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (Etapa 1; 0,176 mmol) en DCM (1 mL) se trató con TFA (1 mL, 13,07 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el

compuesto del título (123 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 278,2 (M+H).

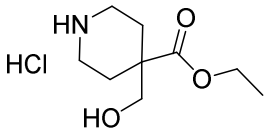
[001449] **Intermediario R41**



[001450] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amina

[001451] Una mezcla de 1 ter-butil 4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (200 mg, 0,686 mmol) en DCM (0,25 mL) se trató con TFA (0,25 mL, 3,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,75 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (287 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)

[001452] **Intermediario R42**



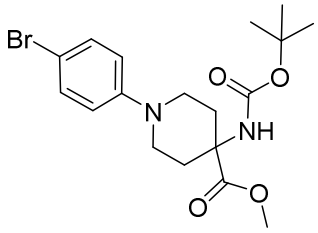
[001453] etil 4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato clorhidrato

[001454] Etapa 1: <u>Preparación de 1-(ter-butil) 4-etil 4-(hidroximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato.</u> Una solución de 1-ter-butil 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato (6,86 g, 26,6 mmol) en THF (30 mL) se enfrió hasta -40°C. La solución fría se trató lentamente con LiHMDS (53,3 mL, 53,3 mmol) y se agitó a -40°C durante 1 h. Posteriormente, se agregó paraformaldehído (3,20 g, 106,6 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, luego se agitó durante 14 h. La reacción se inactivó con agua y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, luego se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (10,6 g, rendimiento cuantitativo). La porción del residuo crudo (1 g) se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 9:1 a 1:1 hexanos:EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título, que se usó directamente en la etapa 2. MS (apci) m/z = 188,1 (M+H-Boc).

[001455] Etapa 2: <u>Preparación de etil 4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato clorhidrato</u>. Una solución de 1-(ter-butil) 4-etil 4-(hidroximetil)piperidin-1,4-dicarboxilato (250 mg, 0,870 mmol) en MeOH (1740 µL) se trató por goteo con $HCl_{(ac)}$ 12 M (725 µL, 8,70 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró

con EtOAc (5 mL) y ACN (5 mL), luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (195 mg, 100% de rendimiento).

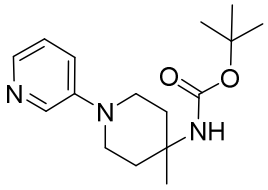
[001456] **Intermediario R43**



[001457] metil 1-(4-bromofenil)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato

[001458] En un recipiente de presión, una solución de metil 4-((ter-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-carboxilato (1,99 g, 7,70 mmol) en dioxano (77 mL) se trató con 1,4-dibromobenceno (5,45 g, 23,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,705 g, 0,770 mmol), **(±)-BINAP** (0,959 g, 1,54 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (7,53 g, 23,1 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$. El recipiente se selló y se agitó durante 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-75% de hexanos-EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (377,4 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,2 (M+2 con patrón Br).

[001459] **Intermediario R44**

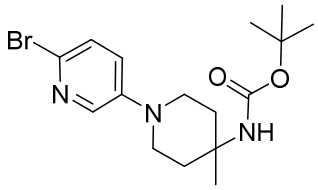


[001460] ter-butil (4-metil-1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato

[001461] En un tubo de presión, una suspensión de 3-bromopiridina (304,9 µL, 3,165 mmol), ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (678,2 mg, 3,165 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (2,062 g, 6,329 mmol) en dioxano (15 mL) se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min, luego se trató con X-phos (150,9 mg, 0,3165 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (144,9 mg, 0,1582 mmol). La mezcla resultante se roció con $N_{2(g)}$. Después de sellar el recipiente, la mezcla de reacción se agitó durante 60 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en

$MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (639,9 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 292,2 (M+H).

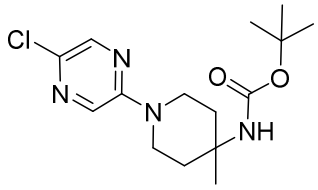
[001462] Intermediario R45



[001463] ter-butil (1-(6-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001464] Una solución de ter-butil (4-metil-1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R44**; 50 mg, 0,172 mmol) en DCM (0,5 mL) se enfrió hasta 0°C, luego se trató con NBS (30,5 mg, 0,172 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C, y luego se diluyó con agua. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (2 x 1 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron parcialmente, luego se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (0-90% de acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (50,2 mg, 79% de rendimiento). MS (apci) m/z = 372,2 (M+H).

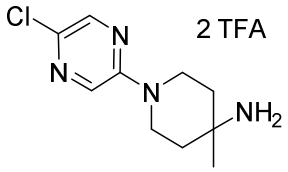
[001465] Intermediario R46



[001466] ter-butil (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001467] En un recipiente sellado, una mezcla de ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (1,44 g, 6,71 mmol), 2,5-dicloropirazina (1,00 g, 6,71 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (4,64 g, 33,6 mmol) en dioxano (67,1 mL) se agitó durante 60 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite ®, luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (657 mg, 30% de rendimiento). MS (apci) m/z = 327,1 (M+H).

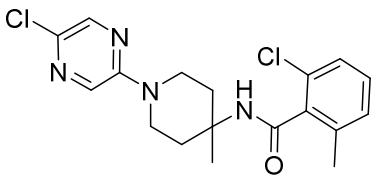
[001468] **Intermediario R47**



[001469] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina

[001470] Una mezcla de ter-butil (1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R46**; 500 mg, 1,53 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,25 mL, 3,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (696 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

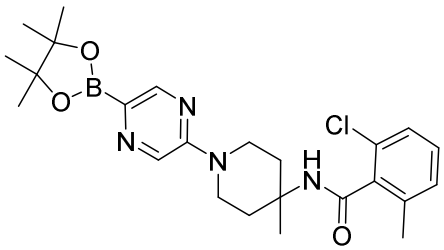
[001471] **Intermediario R48**



[001472] 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[001473] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina (**Intermediario R47**; 596 mg, 1,31 mmol) en DCM (26 mL) se trató secuencialmente con ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (1,345 g, 7,89 mmol), HATU (1,999 g, 5,26 mmol) y DIEA (4,6 mL 26,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (360 mg, 72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379 (M+H).

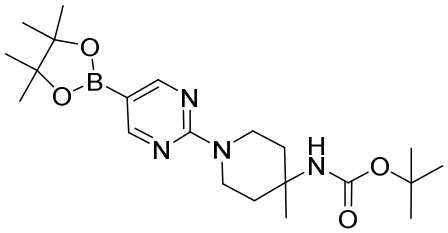
[001474] **Intermediario R49**



[001475] 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamida

[001476] En un recipiente de presión, una mezcla de 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Intermediario R48**; 730 mg, 1,92 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,888 g, 19,2 mmol), KOAc (944 mg, 9,62 mmol) y $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (157 mg, 0,192 mmol), en dioxano (19,25 mL) se roció con $Ar_{(g)}$. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de un filtro GF/F. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se trituró con pentano (50 mL). La suspensión resultante se sometió a ultrasonido durante 4 min, y luego se filtró. Los sólidos se recolectaron para obtener el compuesto del título (980 mg, 54% de rendimiento). MS (apci) m/z = 389,1 (M+H).

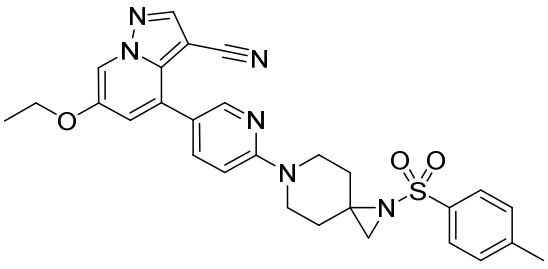
[001477] **Intermediario R50**



[001478] ter-butil (4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato

[001479] En un recipiente de presión, una mezcla de ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (0,23 g, 1,1 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,2 g, 0,89 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (944 mg, 9,62 mmol) se combinó en dioxano (8,9 mL). El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se preservó como una suspensión (es decir, sin preparación, purificación o aislamiento adicional) que contenía el compuesto del título (370 mg asumidos, rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 419,3 (M+H).

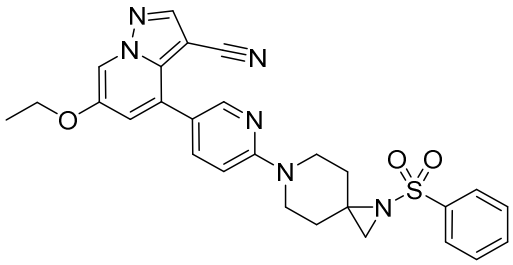
[001480] **Intermediario R51**



[001481] 6-etoxi-4-(6-(1-tosil-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001482] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P56,** 78,5 mg, 0,200 mmol), TsCl (114 mg, 0,600 mmol), DMAP (4,89 mg, 0,0400 mmol) y TEA (139 µL, 1,00 mmol) en DCM (3 mL) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, antes de introducir TsCl adicional (38 mg, 0,20 mmol). Después de agitar durante 15 h más a temperatura ambiente, la mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (55 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H), 551,2 (M+Na).

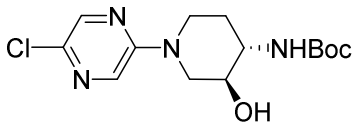
[001483] **Intermediario R52**



[001484] 6-etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001485] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P56,** 40 mg, 0,10 mmol) y TEA (57 µL, 0,41 mmol) en DCM (2 mL) se trató secuencialmente con cloruro de bencensulfonilo (33 µL, 0,25 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (26 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H), 537,1 (M+Na).

[001486] **Intermediario R53**

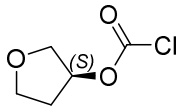


[001487] Ter-butil ((3S,4S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato

[001488] Una solución de 2,5-dicloropirazina (217 mg, 1,46 mmol), ter-butil ((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (300 mg, 1,387 mmol) y K_2CO_3 (575 mg, 2,25 mmol) en DMSO (2,3 mL) se agitó a 90°C durante 12 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con

DCM (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15% de MeOH/DCM), y luego mediante cromatografía de fase inversa (0 a 98% de MeCN/agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron para retirar la mayor parte de ACN, se diluyeron con $NaHCO_3$ sat. (15 mL) y se extrajeron con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (180,7 mg, 40% de rendimiento). MS (apci) m/z = 329,2 (M+H).

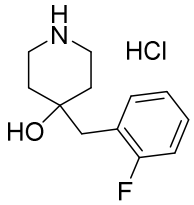
[001489] Intermediario R54



[001490] carbonocloridato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo

[001491] Una solución de trifosgeno (111 mg, 0,375 mmol) en DCM (284 µL) se agitó a 0°C, mientras se agregaba secuencialmente por goteo (S)-tetrahidrofuran-3-ol (100 mg, 1,13 mmol) y una solución de piridina (91,8 µL, 1,13 mmol) en DCM (0,15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C, luego durante 0,5 h más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró para retirar los sólidos de piridinio. El filtrado que contenía el compuesto del título en DCM se recolectó y se usó en el estado en que se encontraba en etapas posteriores asumiendo rendimiento cuantitativo.

[001492] Intermediario R55



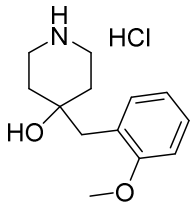
[001493] 4-(2-fluorobencil)piperidin-4-ol clorhidrato

[001494] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil 4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato</u>. A una solución de cloruro de (2-fluorobencil)magnesio (0,5 M en Et_2O, 2,4 mL, 1,227 mmol) enfriada hasta -78 °C, se agregó ter-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (203,7 mg, 1,022 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de retirar el solvente a presión reducida, el residuo se absorbió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró, y el material crudo se trató con cromatografía en sílice (0-

70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (143,9 mg, 45,5%). MS (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

[001495] Etapa 2: Preparación de 4-(2-fluorobencil)piperidin-4-ol clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (143,9 mg, 0,4651 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se trató con HCl concentrado (0,038 mL, 0,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La eliminación del solvente a presión reducida produjo el producto del título como un aceite incoloro (114 mg, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001496] **Intermediario R56**

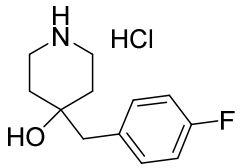


[001497] 4-(2-metoxibencil)piperidin-4-ol clorhidrato

[001498] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-hidroxi-4-(2-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato. A una solución de cloruro de (2-metoxibencil)magnesio (0,25 M en 2-metiltetrahidrofurano, 4,8 mL, 1,2 mmol) enfriada hasta -78°C, se agregó ter-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (207,0 mg, 1,04 mmol) en porciones. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h antes de inactivarse con NH_4Cl (ac) saturado. Después de la separación de fases, el acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (64,1mg, 19%). MS (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

[001499] Etapa 2: Preparación de 4-(2-metoxibencil)piperidin-4-ol clorhidrato. El producto del título (51 mg, 99%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Intermediario R55**, Etapa 2. MS (apci) m/z = 222,2 (M+H).

[001500] **Intermediario R57**



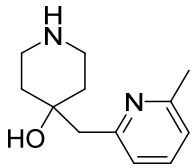
[001501] 4-(4-fluorobencil)piperidin-4-ol clorhidrato

[001502] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-

carboxilato. A una solución de cloruro de (4-fluorobencil)magnesio (0,5 M en 2-metiltetrahidrofurano, 7,5 mL, 3,75 mmol) enfriada hasta 0°C, se agregó ter-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (496,4 mg, 2,49 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min antes de inactivarse con NH_4Cl (ac) saturado. Después de la separación de fases, el acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (950,5 mg, 73%). MS (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

[001503] Etapa 2: Preparación de 4-(2-metoxibencil)piperidin-4-ol clorhidrato. El producto del título (51 mg, 99%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Intermediario R55**, Etapa 2. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001504] **Intermediario R58**



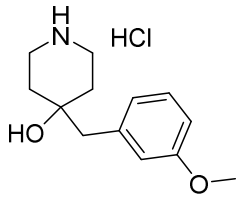
[001505] 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

[001506] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato. A un matraz que se secó al vacío con calor, se agregaron 2,6-dimetilpiridina (0,06 mL, 0,5 mmol) y THF seco (1,1 mL) en argón. Después de enfriarse hasta -78 °C, se introdujo n-BuLi (2,5 M en THF, 0,17 mL, 0,43mmol). La reacción se calentó hasta 0°C, luego se enfrió hasta -78°C nuevamente, y se agregó 1-bencilpiperidin-4-ona (66 mg, 0,33mmol). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de dividirse en DCM y agua. Después de la separación de fases y la extracción de la acuosa con DCM (2 x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (73 mg, 71%). MS (apci) m/z = 307,2 (M+H).

[001507] Etapa 2: Preparación de 4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol. Una mezcla de ter-butil 4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato (73 mg, 0,24 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse. El residuo se absorbió en una cantidad mínima de MeOH y se hizo pasar a través de un tapón de resina P1-HCO_3. La eliminación de un solvente a

presión reducida produjo el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 207,1 (M+H).

[001508] **Intermediario R59**

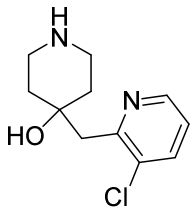


[001509] 4-(3-metoxibencil)piperidin-4-ol clorhidrato

[001510] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-hidroxi-4-(3-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato. A una solución de cloruro de (3-metoxibencil)magnesio (0,25 M en 2-metiltetrahidrofurano, 15 mL, 3,75 mmol) enfriada hasta 0°C, se agregó ter-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (678 mg, 3,40 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de inactivarse con NH_4Cl (ac) saturado. Después de la separación de fases, el acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,09 g). MS (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

[001511] Etapa 2: Preparación de 4-(3-metoxibencil)piperidin-4-ol clorhidrato. El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Intermediario R55**, Etapa 2. MS (apci) m/z = 222,1 (M+H).

[001512] RE23649-093



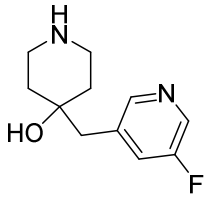
[001513] 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

[001514] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato. Una solución de 3-cloro-2-metilpiridina (64,2 mg, 0,50 mmol) en THF (1 mL) se roció con N_2 y se enfrió hasta -78 °C antes de agregar n-butil litio (2,5 M THF, 0,16 mL, 0,41 mmol) por goteo. Después de agitar a -78 °C durante 45 min, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de volver a enfriarse hasta -78 °C. Una solución de ter-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (74,2 mg, 0,37 mmol) en THF (1,5 mL) se agregó por goteo. Después de

agitar durante 2 h a -78 °C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 d. La reacción luego se dividió en EtOAc y NH_4Cl (ac) saturado. Después de la separación de fases, el acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (103,5 mg, 85%). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H-Boc).

[001515] Etapa 2: Preparación de 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol. Una solución de ter-butil 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (103,5 mg, 0,32 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con TFA (1,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de retirar el solvente a presión reducida, el residuo se trató con $NaHCO_3$ (sat.) y se extrajo con 4:1 DCM/IPA (4x). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases y se concentraron para obtener el producto del título como un aceite incoloro (71,1 mg, 99%). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

[001516] **Intermediario R61**



[001517] 4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperidin-4-ol

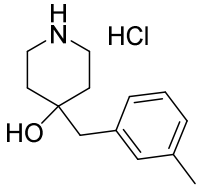
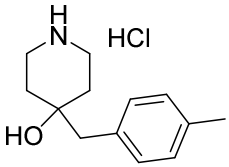
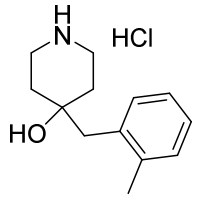
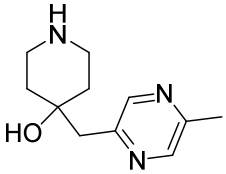
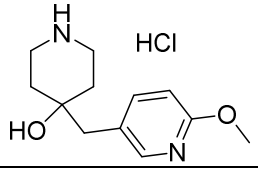
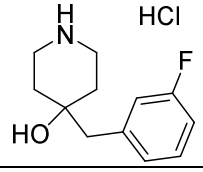
[001518] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato. Una solución de 3-fluoro-5-metilpiridina (279 mg, 2,51 mmol) en THF (1,5 mL) se roció con N_2 y se enfrió hasta -78 °C antes de agregar butil litio (2,5 M THF, 0,79 mL, 1,99 mmol) por goteo. Después de agitar durante 5 min, una solución de ter-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (359,7 mg, 1,805 mmol) en THF (1,5mL) se agregó por goteo, y se continuó agitando durante 5 min más. La reacción luego se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se filtró. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título como un aceite incoloro (104,9 mg, 18,7%). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H-Boc).

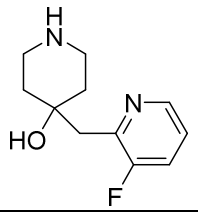
[001519] Etapa 2: Preparación de 4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperidin-4-ol. El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la

preparación del **Intermediario R60**, Etapa 2. MS (apci) m/z = 211,2 (M+H).

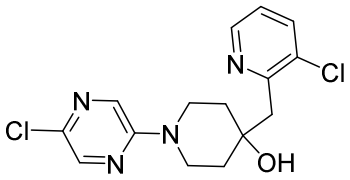
[001520] Los compuestos de la **Tabla R1** se prepararon con el uso de métodos similares a los descritos para la preparación del **Intermediario R56** (Método A), **Intermediario R57** (Método B), **Intermediario R60** (Método C), **Intermediario R55** (Método D) o **Intermediario R58** (Método E), con el uso del reactivo adecuado y las condiciones de cromatografía para la Etapa 1.

Tabla R1

Intermediario	Método	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
R62	A		4-(3-metilbencil)piperidin-4-ol clorhidrato	206,2 (M+H)
R63	A		4-(4-metilbencil)piperidin-4-ol clorhidrato	206,3 (M+H)
R64	B		4-(2-metilbencil)piperidin-4-ol clorhidrato	206,2 (M+H)
R65	C		4-((5-metilpirazin-2-il)metil)piperidin-4-ol	208,2 (M+H)
R66	C		4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-ol clorhidrato	223,1 (M+H)
R67	D		4-(3-fluorobencil)piperidin-4-ol clorhidrato	210,2 (M+H)

Intermediario	Método	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
R68	E		4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol	211,2 (M+H)

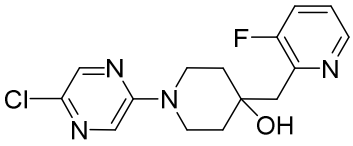
[001521] **Intermediario R69**



[001522] 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

[001523] Una solución de 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**R60**, 222,0 mg, 0,98 mmol) y 2,5-dicloropirazina (145,9 mg, 0,98 mmol) en DMSO (2 mL) se trató con DIEA (0,86 mL, 4,90 mmol) y se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con 4:1 DCM/IPA (3x). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título como un aceite incoloro (206,7 mg, 62% de rendimiento). MS (apci) m/z = 339,1 (M+H).

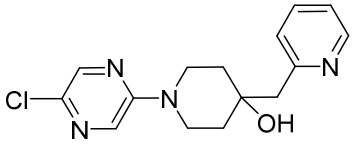
[001524] **Intermediario R70**



[001525] 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

[001526] El producto del título (460 mg, 59%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Intermediario R69**, reemplazando 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol por 4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**Intermediario R68**). MS (apci) m/z = 323,1 (M+H).

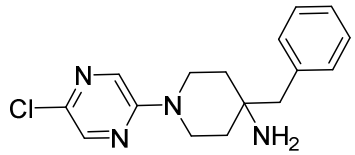
[001527] **Intermediario R71**



[001528] 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol

[001529] El producto del título (550 mg, 96%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Intermediario R69**, reemplazando 4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol por 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol diclorhidrato. MS (apci) m/z = 305,1 (M+H).

[001530] **Intermediario R72**



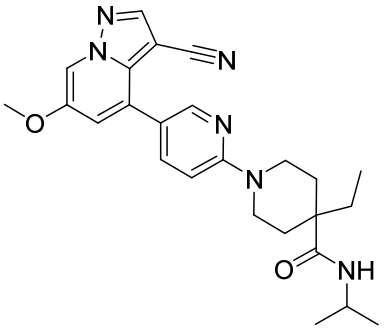
[001531] 4-bencil-1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-amina

[001532] Etapa 1: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-bencilpiperidin-4-amina. Una mezcla de ter-butil 4-amino-4-bencilpiperidin-1-carboxilato (210 mg, 0,723 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante ~3 h antes de concentrarse para obtener el compuesto del título asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 191,2 (M+H).

[001533] Etapa 2: Preparación de 4-bencil-1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-amina. A una solución de 2,5-dicloropirazina (0,1316 mL, 0,7243 mmol) en DMSO (10 mL), se agregó K_2CO_3 (300,3 mg, 2,173 mmol), y luego bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-bencilpiperidin-4-amina (303 mg, 0,72 mmol). La reacción se selló y se calentó a 75 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (20 mL). Después de la separación de fases, el acuoso se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se usaron directamente en la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 303,1 (M+H).

[001534] Ejemplos de síntesis

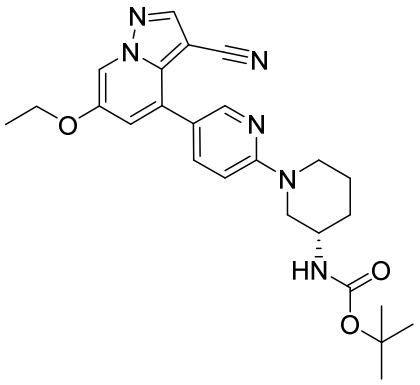
[001535] **Ejemplo 1**



[001536] 1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida

[001537] Una solución agitada de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P1, Etapa** 6 de Parte B; 20 mg, 0,0793 mmol) en dioxano (33,7 mL) se trató con ácido (6-(4-etil-4-(isopropilcarbamoil)piperidin-1-il)piridin-3-il)borónico (**Intermediario R3;** 38,0 mg, 0,119 mmol) y $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (79,3 µL, 0,159 mmol). La mezcla se purgó con $N_{2(g)}$ durante 5 min, luego se trató con X-Phos (7,56 mg, 0,0159 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (3,63 mg, 0,00397 mmol), y se volvió a purgar con $N_{2(g)}$ durante 5 min más. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla bifásica se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en sílice (0-10% de MeOH/DCM en EtOAc como el eluyente del gradiente) produjo limpiamente el compuesto del título (29,2 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

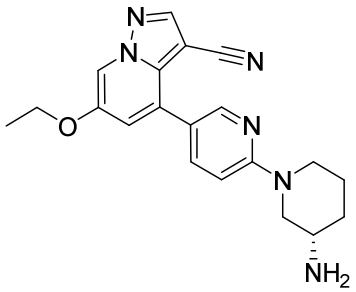
[001538] **Ejemplo 2**



[001539] ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato

[001540] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 0,086 g, 0,30 mmol) en DMSO (709 µL) se trató con ter-butil (S)-piperidin-3-ilcarbamato (180 mg, 0,91 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (170 mg, 1,2 mmol), y se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se diluyó con DCM. El pH de la mezcla resultante se ajustó a alrededor de pH 7 con la adición de $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15% de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (94 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

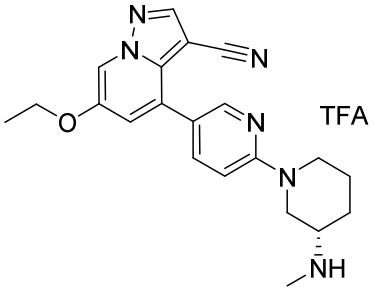
Ejemplo 3



[001541] (S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001542] Una solución de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (**Ejemplo 2;** 10 mg, 0,0216 mmol) en DCM (500 µL) se trató con TFA (49,7 µL, 0,6486 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (20-80% de ACN/agua con 0,1% de ácido fórmico como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (5,7 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

[001543] Ejemplo 4



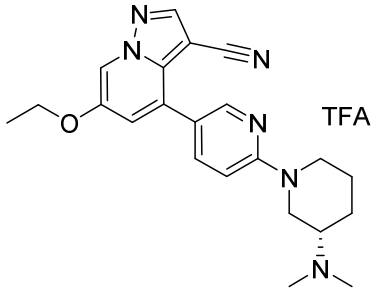
[001544] (S)-6-etoxi-4-(6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (sal de TFA)

[001545] Etapa 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato. Una solución de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (**Ejemplo 2;** 0,026 g, 0,0562 mmol) en DMA (250 µL) se trató con TEA (94 µL, 0,675 mmol) y una solución de yodometano (1 gota, aproximadamente 3,5 µL, 0562 mmol) en DMA (250 µL). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente antes de introducir yodometano concentrado adicional (2 gotas, aproximadamente 7 µL, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0°C. Debido a la progresión de la reacción insuficiente, la mezcla

de reacción se trató con NaH (60% en aceite mineral; 3 mg, 0,125 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, y luego se agregó yodometano concentrado adicional (4 gotas, aproximadamente 14 µL, 2,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se inactivó con agua en DCM. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA (13,7 mg, 51% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,3 (M+H).

[001546] Etapa 2: Preparación de (S)-6-etoxi-4-(6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato (etapa 1, 13,7 mg, 0,0288 mmol) en DCM (500 µL) se trató con TFA (22,0 µL, 0,288 mmol) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 mL) y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (9,7 mg, 90% de rendimiento). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

[001547] **Ejemplo 5**

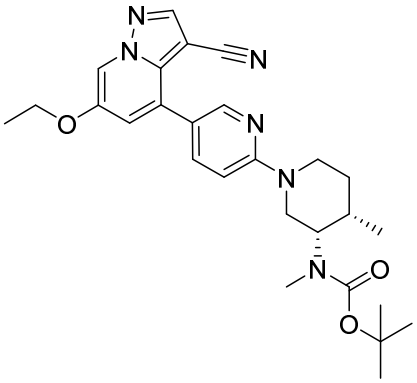


[001548] (S)-4-(6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (sal de TFA)

[001549] Una solución de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (**Ejemplo 2;** 20 mg, 0,0432 mmol) y formaldehído (130 µL, 0,140 mmol) en ácido fórmico (326 µL) se agitó 4 h a temperatura ambiente, y luego 2 h más a 90°C. Debido a la progresión de la reacción insuficiente, la mezcla de reacción se trató con NaH (60% en aceite mineral; 3 mg, 0,125 mmol). La mezcla resultante se inactivó con $NH4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla

bifásica resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (5,5 mg, 33% de rendimiento). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

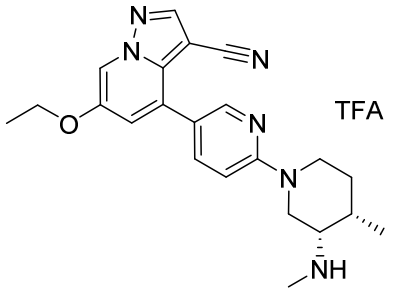
[001550] Ejemplo 6



[001551] ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)(metil)carbamato

[001552] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 0,060 g, 0,21 mmol) en DMSO (1,0 mL) se trató con ter-butil metil((3S,4S)-4-metilpiperidin-3-il)carbamato (97 mg, 0,43 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (120 mg, 0,85 mmol), y se agitó durante 10 h a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se inactivó con la adición de una mezcla 1:1 de agua y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (20-90% de ACN/agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (63 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

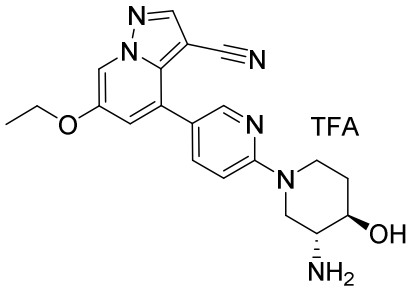
[001553] Ejemplo 7



[001554] 6-etoxi-4-(6-((3S,4S)-4-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (sal de TFA)

[001555] Una suspensión de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)(metil)carbamato (**Ejemplo 6**; 63 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (98,3 µL, 1,284 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como sal de TFA (41,1 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

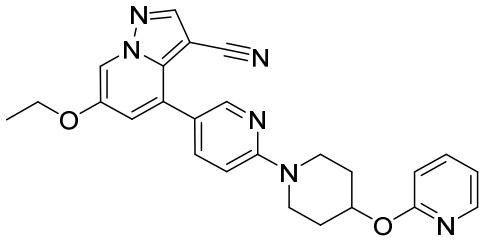
[001556] **Ejemplo 8**



[001557] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo 2,2,2-trifluoroacetato

[001558] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo **Intermediario P6;** 87 mg, 0,31 mmol) en DMSO (3,0 mL) se trató con ter-butil ((3R,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (200 mg, 0,92 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (170 mg, 1,2 mmol), y se agitó durante la noche a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, y el pH de la mezcla se ajustó a alrededor de pH 7 con la adición de $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (10-85% de ACN en agua con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener una mezcla 2:1 del compuesto del título y el compuesto del título protegido con Boc. La mezcla luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1 %p/p de TFA) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA (15 mg, 13% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,1 (M+H).

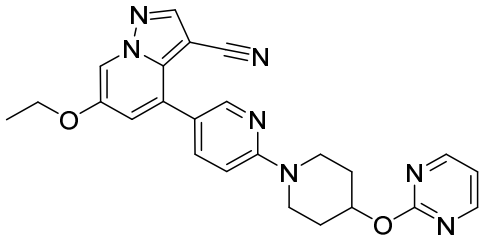
[001559] **Ejemplo 9**



[001560] 6-etoxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001561] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 30 mg, 0,11 mmol), 2-(piperidin-4-iloxi)piridina (28,4 mg, 0,159 mmol) y TEA (44 µL, 0,319 mmol) en DMA (500 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc/ hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (23,6 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

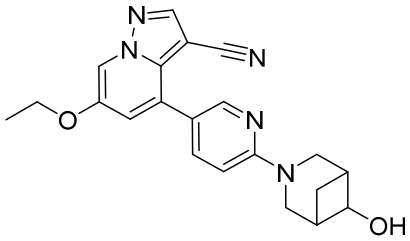
[001562] **Ejemplo 10**



[001563] 6-etoxi-4-(6-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001564] El compuesto del título (18,6 mg, 40% de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 9**, reemplazando 2-(piperidin-4-iloxi)piridina por 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina. MS (apci) m/z = 442,3 (M+H).

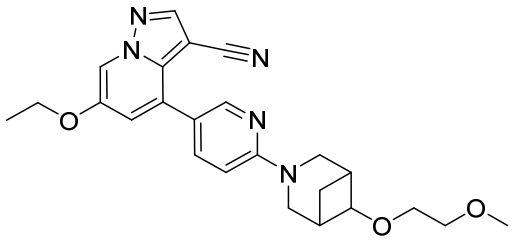
[001565] **Ejemplo 11**



[001566] 6-etoxi-4-(6-(6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001567] El compuesto del título se preparó, se inactivó y se preparó con el uso de procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo 6**, reemplazando ter-butil ((3R,4R)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato por 3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-ol. El residuo crudo se suspendió en 19:1 Et_2O:MeOH, y la suspensión resultante se filtró para obtener limpiamente el compuesto del título (73,2 mg, 61% de rendimiento). MS (apci) m/z = 376,2 (M+H).

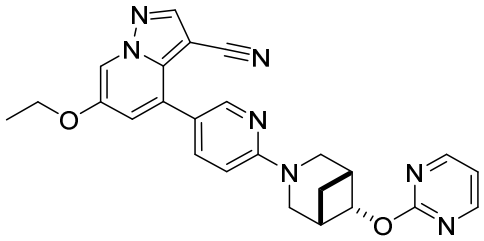
[001568] **Ejemplo 12**



[001569] 6-etoxi-4-(6-(6-(2-metoxietoxi)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001570] Una suspensión fría (0°C) de 6-etoxi-4-(6-(6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 11;** 15 mg, 0,040 mmol) en DMA (500 µL) se trató con NaH (3 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, antes de introducir 1-bromo-2-metoxietano (56 mg, 0,40 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 90°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla resultante se diluyó con agua y salmuera adicionales, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15% de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7,7 mg, 44% de rendimiento). MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).

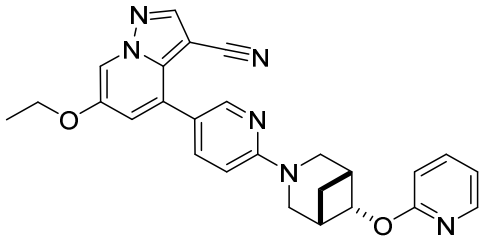
[001571] **Ejemplo 13**



[001572] 6-etoxi-4-(6-((*rel*-1R,5S,6R)-6-(pirimidin-2-iloxi)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001573] Una suspensión fría (0°C) de 6-etoxi-4-(6-(6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 11;** 20 mg, 0,0533 mmol) en DMSO (500 µL) se trató con NaH (2,6 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, y se agregó 2-cloropirimidina (18,3 mg, 0,160 mmol). Después de agitar durante 0,5 h a 50°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó por goteo con agua. La mezcla resultante se diluyó con agua y salmuera adicionales, y luego se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15% de MeOH/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (13,9 mg, 58% de rendimiento). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

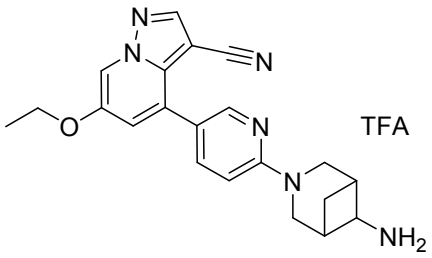
[001574] **Ejemplo 14**



[001575] 6-etoxi-4-(6-((*rel*-1R,5S,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001576] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para el **Ejemplo 13**, reemplazando 2-cloropirimidina por 2-cloropiridina. La purificación mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) produjo limpiamente el compuesto del título (11,3 mg, 47% de rendimiento). (MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[001577] **Ejemplo 15**

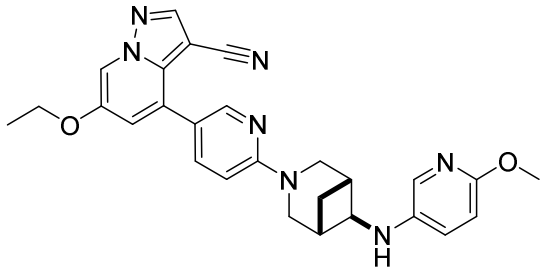


[001578] (4-(6-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (sal de TFA)

[001579] Etapa 1: Preparación de ter-butil (3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato. Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 0,065 g, 0,23 mmol),), ter-butil (3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato (98 mg, 0,46 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (130 mg, 0,92 mmol) en DMSO (500 µL), y se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La mezcla bifásica resultante se diluyó con agua y salmuera adicionales, y luego se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7,3 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001580] Etapa 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(6-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato (90 mg, 0,1896 mmol) en DCM (1,25 mL) se trató con TFA (581 µL, 7,59 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,01% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como sal de TFA (8,72 mg,). MS (apci) m/z = 375,2 (M+H).

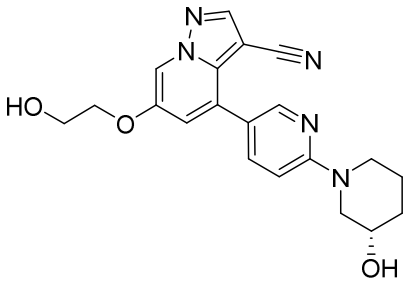
[001581] **Ejemplo 16**



[001582] 6-etoxi-4-(6-((*rel*-1R,5S,6S)-6-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001583] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6;** 64,4 mg, 0,228 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-amina (**Intermediario R8;** 25 mg, 0,114 mmol) en DMSO (500 µL) se trató con $K_2CO_{3(s)}$ (63,0 mg, 0,456 mmol) y se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (10,2 mg, 19% de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,3 (M+H).

[001584] **Ejemplo 17**

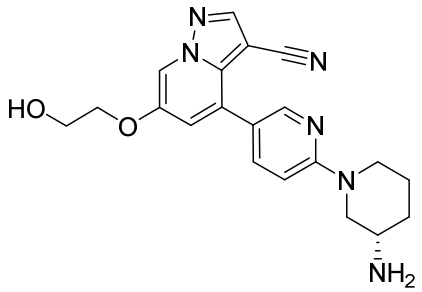


[001585] (S)-6-(2-hidroxietoxi)-4-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001586] Una solución de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P26;** 30 mg, 0,073 mmol) en DMSO (1,5 mL) se trató con (S)-3-hidroxipiperidina clorhidrato (0,050 g, 0,36 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (40 mg, 0,29 mmol), y se agitó 2 h a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos aislados se purificaron mediante cromatografía en

sílice (0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7,5 mg, 27% de rendimiento). MS (apci) m/z = 380,1 (M+H).

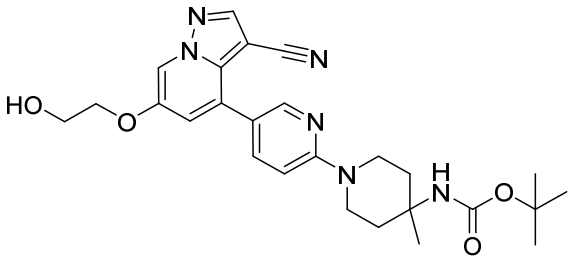
[001587] **Ejemplo 18**



[001588] (S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001589] Una solución de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P26;** 60 mg, 0,15 mmol) en DMSO (2,9 mL) se trató con (S)-3-(ter-butoxicarbonilamino)piperidina (0,12 g, 0,58 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (80 mg, 0,58 mmol), y se agitó durante 1 hora a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con la adición de $HCl_{(ac)}$ 1 M. La suspensión resultante se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-10% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título protegido con Boc. El material protegido con Boc se disolvió en DCM (3 mL), luego se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de [20% de MeOH, 2% de NH4OH, 78% de DCM] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (20 mg, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

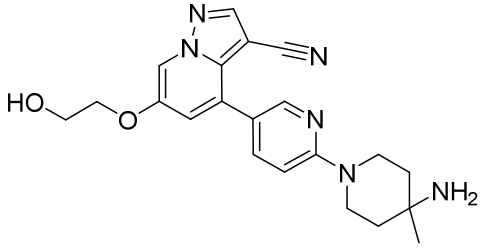
[001590] **Ejemplo 19**



[001591] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001592] Una solución de 6-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P26;** 111 mg, 0,269 mmol) y ter-butil N-(4-metil-4-piperidil)carbamato (173 mg, 0,807 mmol) en DMSO (2,5 mL) se agitó durante 1 hora a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se recolectaron para obtener limpiamente el compuesto del título (65 mg, 49% de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

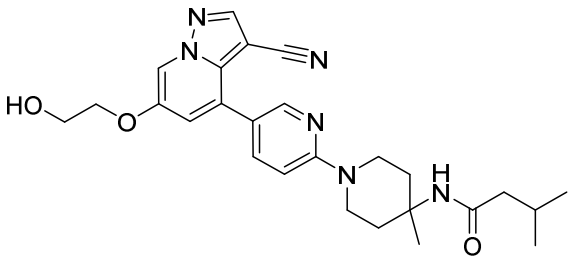
[001593] **Ejemplo 20**



[001594] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001595] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 19;** 45 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 mL) se trató con HCl 4 N en dioxanos (3 mL, 12 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de HCl. La sal se disolvió en MeOH, se filtró a través de un filtro Agilent PL-HCO3 MP SPE (para neutralizar la sal de HCl) y se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (30 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[001596] **Ejemplo 21**

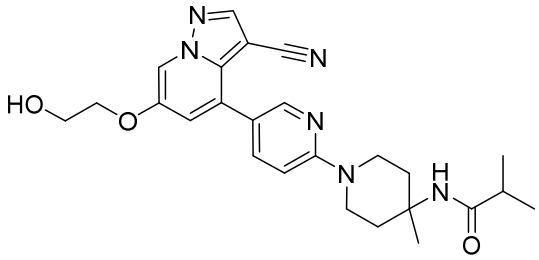


[001597] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[001598] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 20;** 15 mg, 0,038 mmol) en DCM (191 µL) se trató secuencialmente con DIEA (20 µL, 0,11 mmol) y cloruro de

isovalerilo (5,1 µL, 0,042 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (4,8 mg, 26% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

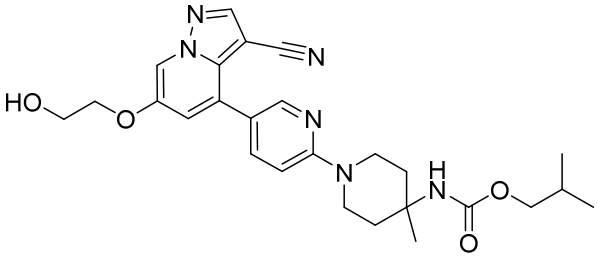
[001599] Ejemplo 22



[001600] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)isobutiramida

[001601] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 21**, reemplazando cloruro de isovalerilo por cloruro de isobutirilo y con el uso de 5 equivalentes de DIE. Luego de la purificación mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), el compuesto del título se aisló limpiamente (3,8 mg, 21% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

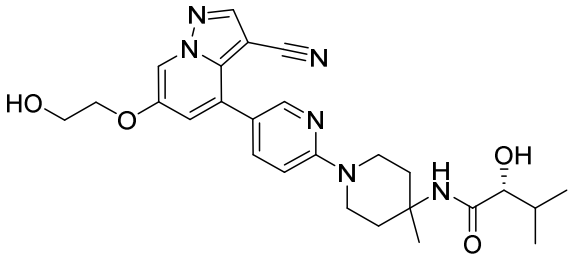
[001602] Ejemplo 23



[001603] Isobutil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[001604] El compuesto del título se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 21**, reemplazando cloruro de isovalerilo por cloroformiato de isobutilo (1 equivalente). Luego de la purificación mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente), el compuesto del título se aisló limpiamente (6,6 mg, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

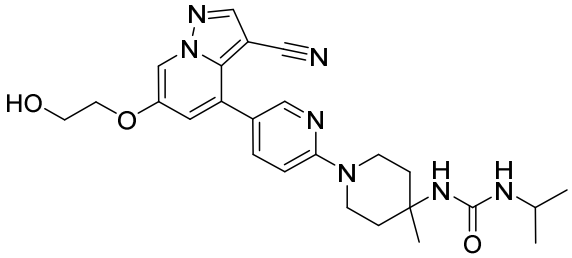
[001605] **Ejemplo 24**



[001606] (R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-hidroxi-3-metilbutanamida

[001607] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 20;** 15 mg, 0,038 mmol) en DCM (764 µL) se trató con ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (5,42 mg, 0,0459), HATU (17,4 mg, 0,0459 mmol) y DIEA (26,6 µL, 0,153 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título contaminado con DIEA. El residuo impuro se dividió en MTBE y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (1,6 mg, 9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[001608] **Ejemplo 25**

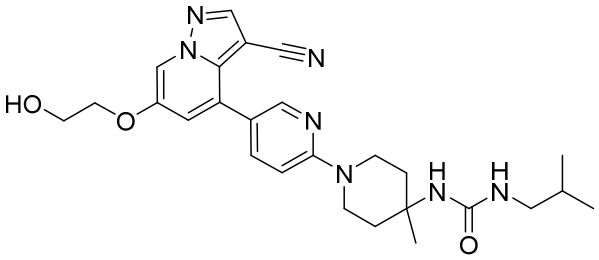


[001609] 1-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-isopropilurea

[001610] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 20;** 15 mg, 0,038 mmol) en DMA anhidro (191 µL) se trató secuencialmente con DIEA (20,0 µL, 0,115 mmol) e isocianato de isopropilo (3,78 µL, 0,0382 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como una sal

de TFA. La sal se disolvió en MeOH, se filtró a través de un tubo Agilent PL-HCO3 MP SPE para neutralizar, y el filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (4,15 mg, 23% de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

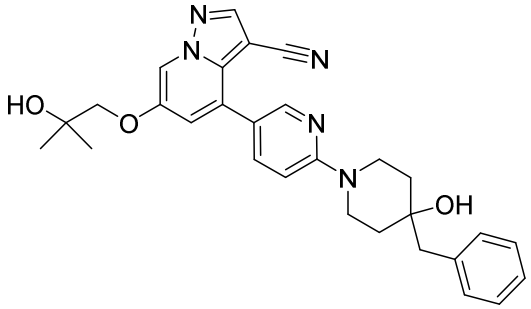
[001611] **Ejemplo 26**



[001612] 1-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-isobutilurea

[001613] El compuesto del título (2,0, 11% de rendimiento) se preparó, se purificó y se neutralizó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 25**, reemplazando isocianato de isopropilo por 1-isocianato-2-metilpropano. MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

[001614] **Ejemplo 27**

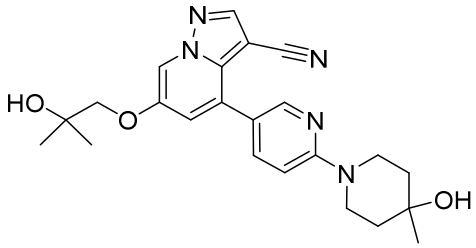


[001615] 4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001616] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 29,3 mg, 0,0898 mmol), 4-bencilpiperidin-4-ol (25,8 mg, 0,135 mmol) y TEA (37,5 µL, 0,269 mmol) en DMA (599 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal

de TFA se disolvió en DCM y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (22,4 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 498,2 (M+H).

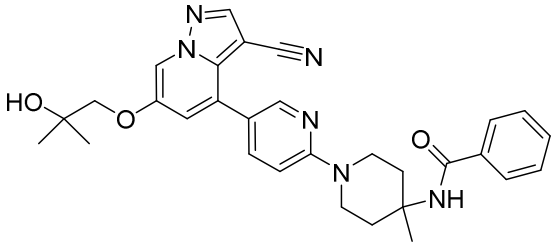
[001617] **Ejemplo 28**



[001618] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001619] El compuesto del título (10,8 mg, 28% de rendimiento) se preparó y purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 27**, reemplazando 4-bencilpiperidin-4-ol por 4-metilpiperidin-4-ol. MS (apci) m/z = 422,1 (M+H).

[001620] **Ejemplo 29**



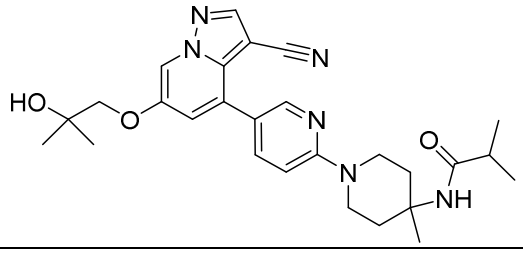
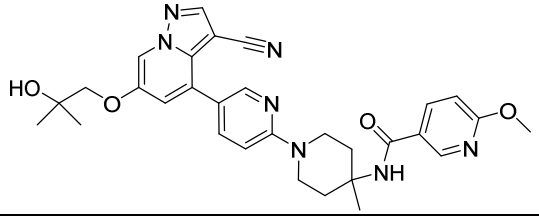
[001621] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[001622] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 36 mg, 0,0856 mmol), ácido benzoico (20,9 mg, 0,171 mmol) y HATU (35,8 mg, 0,0942 mmol) en DCM (856 µL) se trató con DIEA (74,8 µL, 0,428 mmol), y luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA, luego se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos

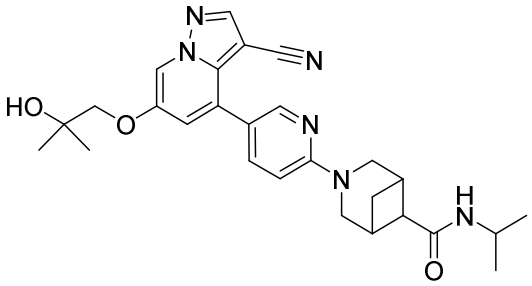
combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (33,2 mg, 74% de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,25 (M+H).

[001623] Los compuestos de la Tabla **N** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 29**, reemplazando ácido benzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla N

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
30		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)isobutiramida	491,3 (M+H)
31		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metoxinicotinamida	556,3 (M+H)

[001624] **Ejemplo 32**



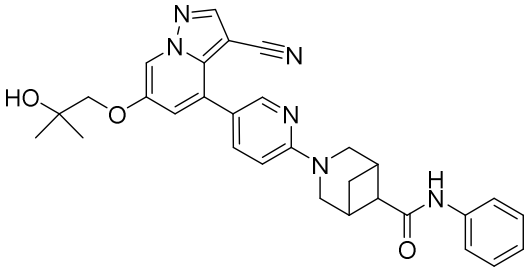
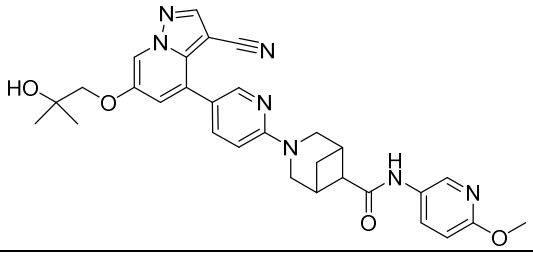
[001625] 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isopropil-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida

[001626] Una mezcla de ácido 3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-

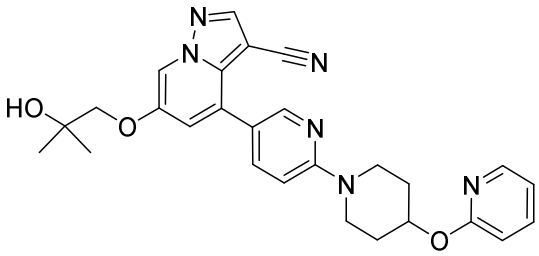
carboxílico (**Intermediario P47;** 32 mg, 0,072 mmol), propan-2-amina (11,7 µL, 0,143 mmol) y HATU (29,9 mg, 0,358 mmol) en DCM (715 µL) se trató con DIEA (62,4 µL, 0,358 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-6% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (8,3 mg, 24% de rendimiento). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

[001627] Los compuestos de la Tabla **O** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 32**, reemplazando propan-2-amina por la amina adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla O

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
33		3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenil-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida	523,2 (M+H)
34		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-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxamida	554,25 (M+H)

[001628] **Ejemplo 35**



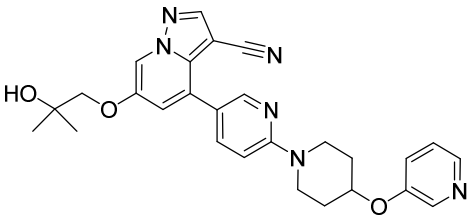
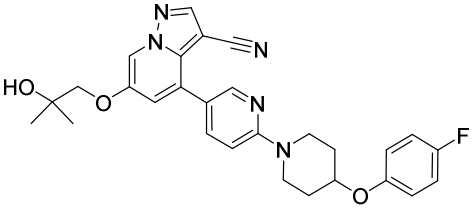
[001629] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-

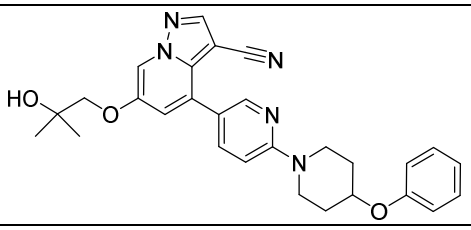
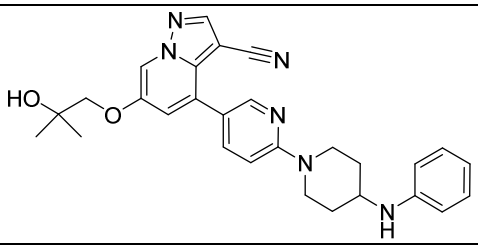
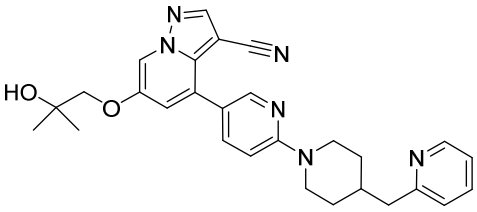
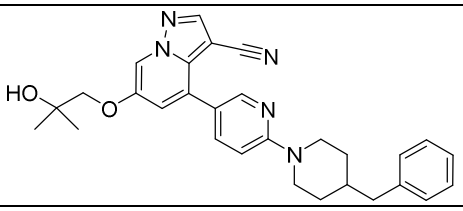
il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001630] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 29,7 mg, 0,0910 mmol), 2-(piperidin-4-iloxi)piridina (24,3 mg, 0,137 mmol) y TEA (38,1 µL, 0,273 mmol) en DMA (607 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (12,1 mg, 27% de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,34(d, 1H), 8,20(s, 1H), 8,15(m, 2H), 7,71(dd, 1H), 7,58(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,86(m, 1H), 6,81(d, 1H), 6,74(d, 1H), 5,35(m, 1H), 4,06(m, 2H), 3,86(s, 2H), 3,55(m, 2H), 2,15(m, 2H), 1,88(m, 2H), 1,40(s, 6H).

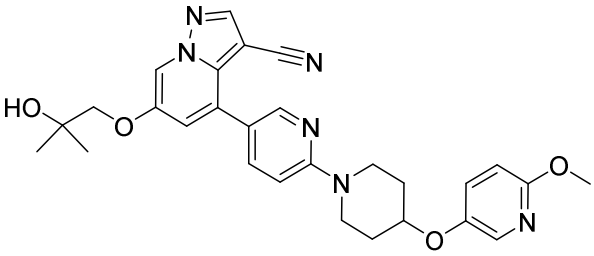
[001631] Los compuestos de la Tabla **P** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 35**, reemplazando 2-(piperidin-4-iloxi)piridina por la piperidina adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde.

Tabla P

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
36		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	485,2 (M+H)
37		4-(6-(4-(4-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	502,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
38		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-fenoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,2 (M+H)
39		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)
40		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	483,2 (M+H)
41		4-(6-(4-bencilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	482,2 (M+H)

[001632] **Ejemplo 42**

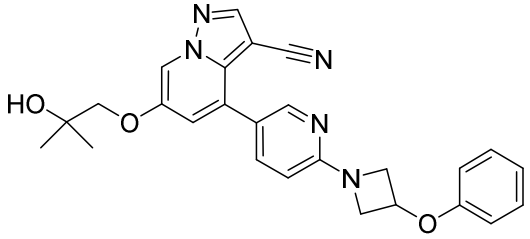


[001633] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001634] Una solución de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (**Intermediario R13;** 66,1 mg, 0,317 mmol) en DMA (794 µL) se trató con 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 51,8 mg, 0,159 mmol) y TEA (43,4 µL, 0,317 mmol). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$, y

luego se agitó durante la noche a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos acuosos se volvieron a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron posteriormente en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (41 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

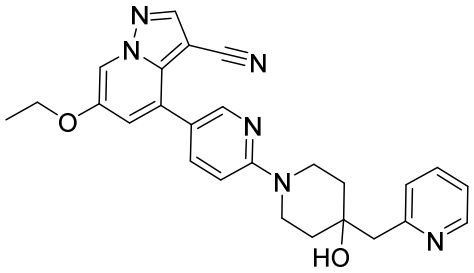
[001635] Ejemplo 43



[001636] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-fenoxiazetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001637] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 42,7 mg, 0,131 mmol), 3-fenoxiazetidina (23,4 mg, 0,157 mmol) y TEA (54,7 µL, 0,393 mmol) en DMA (872 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (14,1 mg, 24% de rendimiento). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

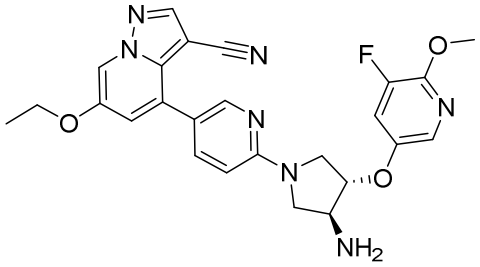
[001638] **Ejemplo 44**



[001639] 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001640] 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 0,030 g, 0,11 mmol), trietilamina (0,044 mL, 0,32 mmol) y 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (0,041 g, 0,21 mmol) se combinaron en DMA (0,5 mL) y se agitaron a 90°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL), NH_4Cl sat. (ac., 5 mL) y agua (20 mL). Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en sílice (30-100% de EtOAc/hexanos) para obtener el producto del título como un sólido (0,022 g, 46% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,5 (dq, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (qd, 2H), 7,15 (qd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,05 (br s, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,9 (s, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (t, 3H). LCMS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

[001641] **Ejemplo 45**



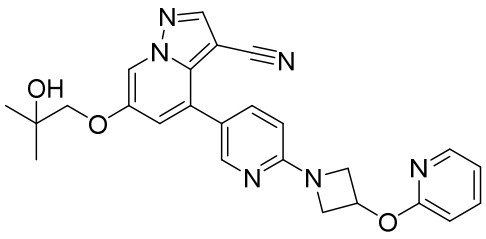
[001642] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001643] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato. 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 0,22 g, 0,76 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,66 mL, 3,81 mmol), y ter-butil ((3S,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (0,23 g, 1,14 mmol) se combinaron en DMSO (1,5 mL)

y se agitaron a 100°C durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl sat. y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/hexanos) para obtener el producto como un sólido (0,28 g, 80% de rendimiento).

[001644] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (0,030 g, 0,07 mmol), 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol (0,037 g, 0,26 mmol) y trifenilfosfina (0,068 g, 0,26 mmol) se combinó en 1:1 DCM/THF (0,7 mL). El recipiente de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,035 mL, 0,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y H_2O, se filtró a través de un papel de separación de fases y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el compuesto del título protegido con Boc se concentraron, y el residuo se diluyó con 6 mL de 1:1 DCM/HCl 5N en alcohol isopropílico. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 2M y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (0-80% de ACN/Agua [0,1% de ácido fórmico]) para obtener el compuesto del título (2,2 mg, 7,0% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,4 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (dd, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,3 (s, 2H), 1,45 (t, 3H). LCMS (apci) m/z = 490,1 (M+H).

[001645] **Ejemplo 46**

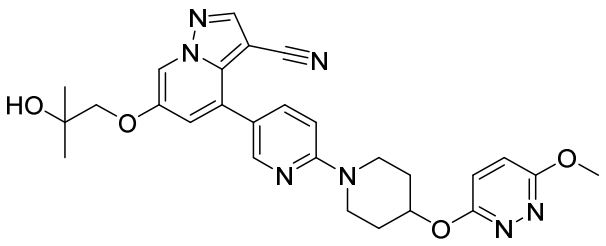


[001646] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001647] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,040 g, 0,12 mmol) (**Intermediario**

P42), 2-(azetidin-3-iloxi)piridina diclorhidrato (0,055 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,10 mL, 0,74 mmol) en DMA (0,82 mL) se calentó en un vial sellado hasta 90°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se dividió en DCM y agua (10 mL cada uno). Después de la separación de fases, la acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA, que se luego convirtió en base libre con la división en DCM y Na_2CO_3 (acuoso saturado). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (4,7 mg, 8,4% de rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,31 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

[001648] Ejemplo 47

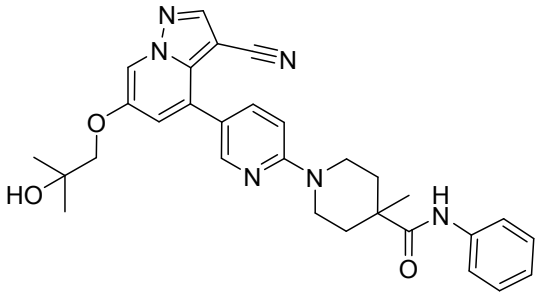


[001649] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001650] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,031 g, 0,095 mmol) (**Intermediario P42**), 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina diclorhidrato (0,090 g, 0,32 mmol), trietilamina (0,10 mL, 0,76 mmol) en DMA (0,32 mL) se calentó en un vial sellado hasta 95 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ sat. (15 mL), agua (2 x 15 mL) y salmuera (15 mL), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,01% de TFA), y las fracciones de producto combinadas se concentraron y se convirtieron en base libre con $NaHCO_3$ sat. (15 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (22,5 mg, 46% de

rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

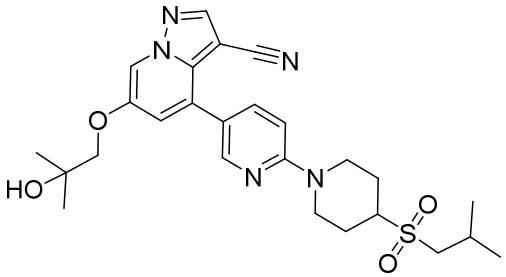
[001651] Ejemplo 48



[001652] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida.

[001653] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (25 mg, 0,077 mmol) (**Intermediario P42**), 4-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida (66,9 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (104 µL, 0,77 mmol) en DMA (0,4 mL) se calentó en un recipiente sellado a 80°C durante 32 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5 a 95% de ACN en agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA, que se convirtió en base libre con la división en 20% de IPA en DCM y $NaHCO_3$ (acuoso saturado). Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto del título como un sólido blanco (23,7 mg, 56% de rendimiento). LCMS (apci) m/z = 525,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, 1H), 7,77-7,74 (dd, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,98-6,96 (d, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,95-3,87 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

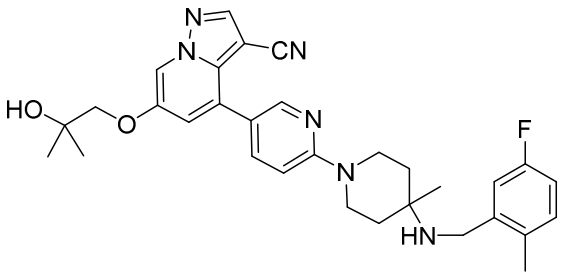
[001654] **Ejemplo 49**



[001655] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(isobutilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[001656] 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (27,2 mg, 0,083 mmol) **(Intermediario P42)** y 4-(isobutilsulfonil)piperidina (51,3 mg, 0,25 mmol) se disolvieron en DMA (0,5 mL, 0,15 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (56 µL, 0,42 mmol), se selló y se calentó a 80°C durante 36 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5 a 95% de ACN en agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto como una sal de TFA, que se convirtió en base libre con la división en 20% de IPA en DCM y $NaHCO_3$ (acuoso saturado). Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto del título como un sólido blanco (20 mg, 47% de rendimiento). LCMS (apci) m/z = 512,2 (M+H). ^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8,67-8,66 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35-8,34 (d, 1H), 7,81-7,78 (dd, 1H), 7,32-7,31 (d, 1H), 7,03-7,01 (d, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,07-1,03 (m, 7H).

[001657] **Ejemplo 50**

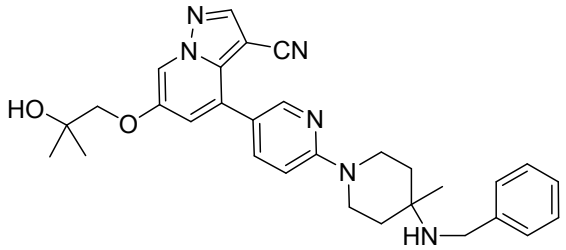


[001658] 4-(6-(4-((5-fluoro-2-metilbencil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-

(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001659] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermediario P46; 50 mg, 0,119 mmol) en DCM (1 mL), se agregó DIEA (73µL, 0,416 mmol). La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó 5-fluoro-2-metilbenzaldehído (29 µL, 0,238 mmol), y luego $NaBH(AcO)_3$ (76 mg, 0,357 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (25 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z=543,3 (M+H)

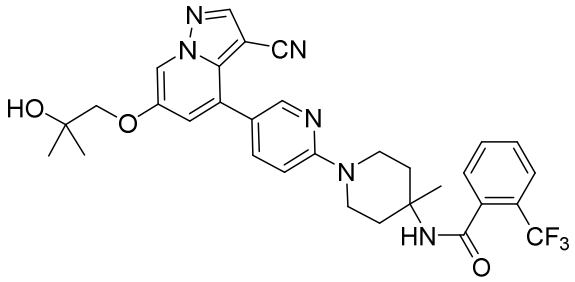
[001660] **Ejemplo 51**



[001661] 4-(6-(4-(bencilamino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001662] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermediario P46; 50 mg, 0,119 mmol) en DCM (1 mL), se agregó DIEA (73µL, 0,416 mmol). La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego, se agregó benzaldehído (25 mg, 0,238 mmol), y luego $NaBH(AcO)_3$ (76 mg, 0,357 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (27 mg, 45% de rendimiento) MS (apci) m/z=511,3 (M+H)

[001663] **Ejemplo 52**

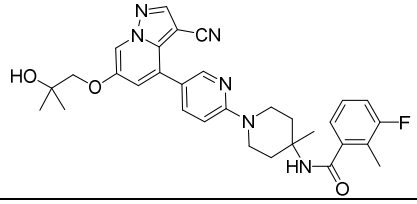


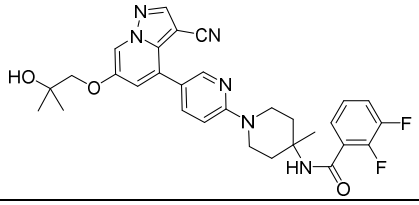
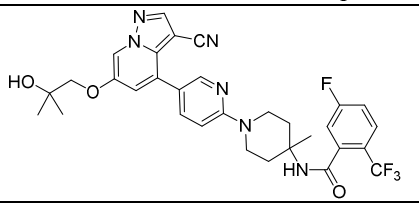
[001664] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida

[001665] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)benzoico (25 mg, 0,13 mmol) en DMSO (1 mL) se trató con DIEA (83 µL, 0,48 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (37 mg, 53% de rendimiento) MS (apci) m/z=593,3 (M+H).

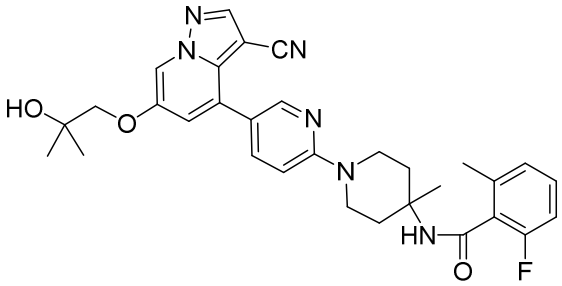
[001666] Los compuestos de la Tabla Q se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo **52**, reemplazando ácido 2-(trifluorometil)benzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla Q

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
53		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilbenzamida	557,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
54		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3-difluorobenzamida	561,3 (M+H)
55		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida	611,3 (M+H)

[001667] **Ejemplo 56**



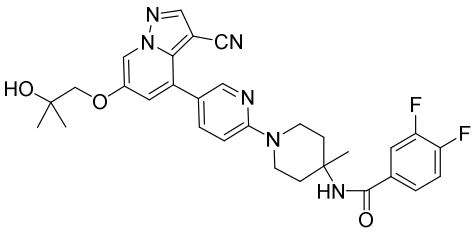
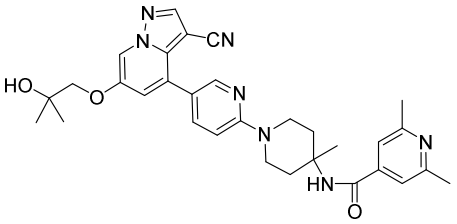
[001668] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida

[001669] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 50 mg, 0,12 mmol), HATU (90 mg, 0,24 mmol) y ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (37 mg, 0,24 mmol) en DMSO (1 mL) se trató con DIEA (93 µL, 0,54 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (35 mg, 53% de rendimiento) MS (apci) m/z= 557,3 (M+H).

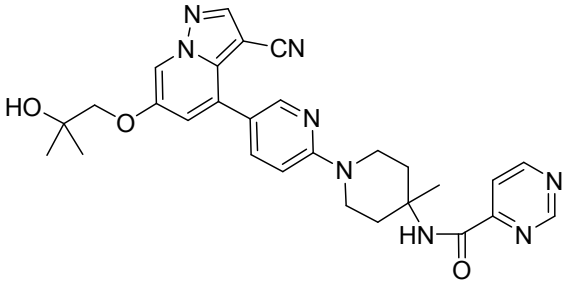
[001670] Los compuestos de la Tabla R se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del Ejemplo **56**, reemplazando ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente

luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla R

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
57		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,4-difluorobenzamida	561,3 (M+H)
58		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,6-dimetilisonicotinamida	554,3 (M+H)

[001671] **Ejemplo 59**

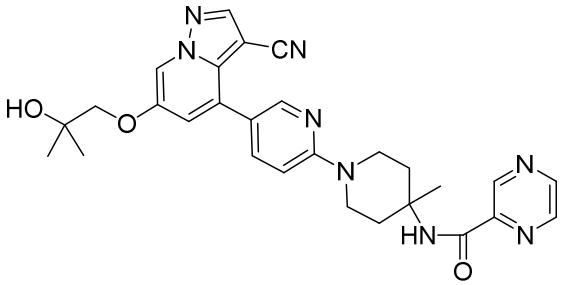


[001672] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-carboxamida

[001673] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 43 mg, 0,10 mmol), HATU (77,8 mg, 0,21 mmol) y ácido pirimidin-4-carboxílico (12,7 mg, 0,10 mmol) en DMSO (600 µL) se trató con DIEA (80 µL, 0,46 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (35 mg, 53% de rendimiento). MS (apci) m/z= 527,3 (M+H).

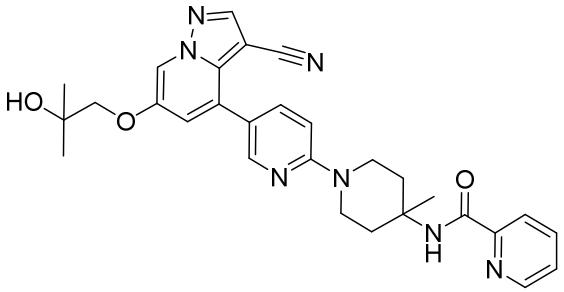
[001674] **Ejemplo 60**



[001675] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,4-difluorobenzamida

[001676] El compuesto se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 59**, reemplazando ácido pirimidin-4-carboxílico por ácido pirazin-2-carboxílico. MS (apci) m/z= 527,2 (M+H).

[001677] **Ejemplo 61**

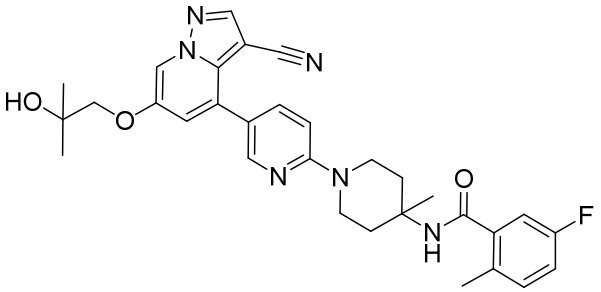


[001678] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[001679] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46**; 35 mg, 0,08 mmol), HATU (34,8 mg, 0,09 mmol) y ácido picolínico (22,6 mg, 0,18 mmol) en DCM (832 µL) se trató con DIEA (47 µL, 0,35 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron

en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (43,7 mg, 49,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,20 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (dt, 1H), 8,16 (s, br, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,85 (td, 1H). 7,70 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 6H)

[001680] **Ejemplo 62**



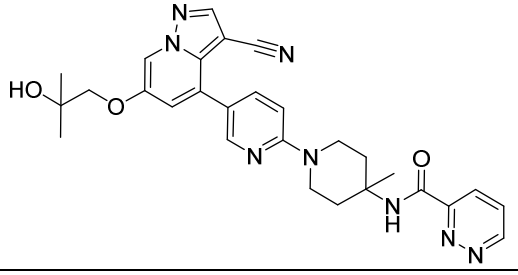
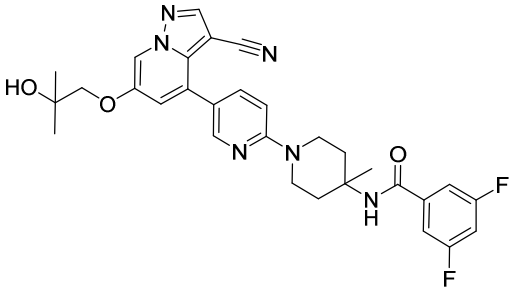
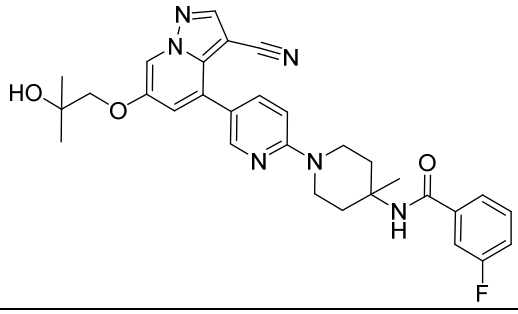
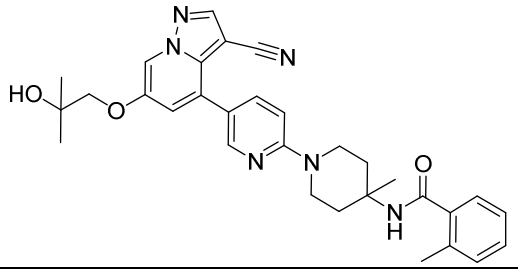
[001681] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

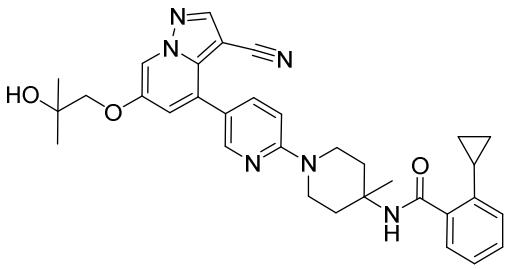
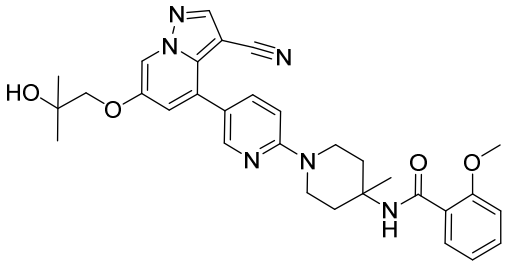
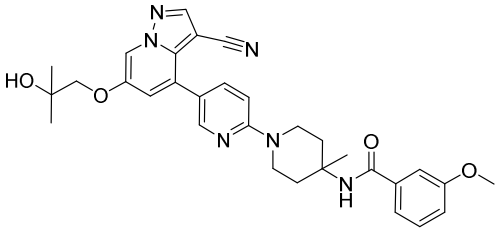
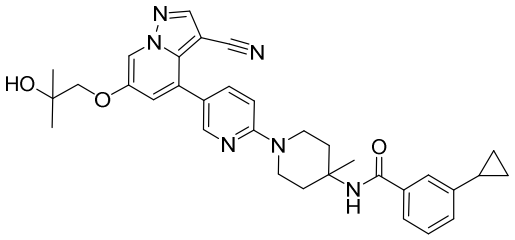
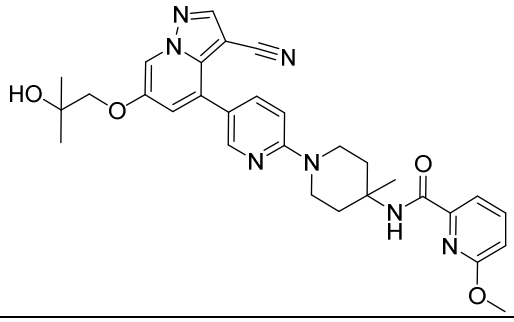
[001682] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46**; 15,8 mg, 0,038 mmol), HATU (15,7 mg, 0,041 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (11,6 mg, 0,075 mmol) en DCM (1,07 mL) se trató con DIEA (33 µL, 0,19 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (11,2 mg, 53,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 557,3 (M+H).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H). 7,14 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,50 (s, br, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,39 (s, 6H)

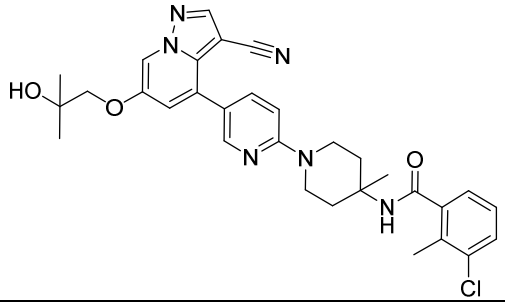
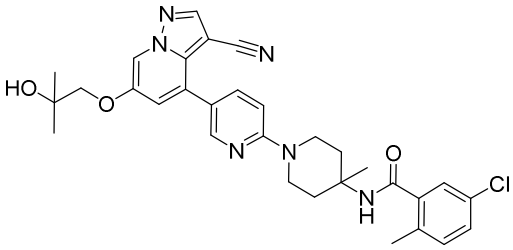
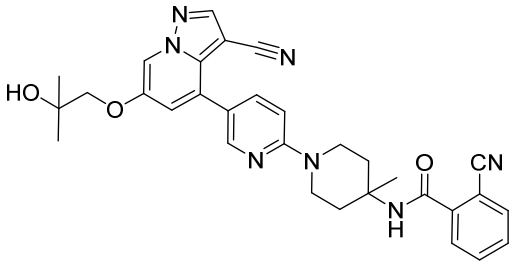
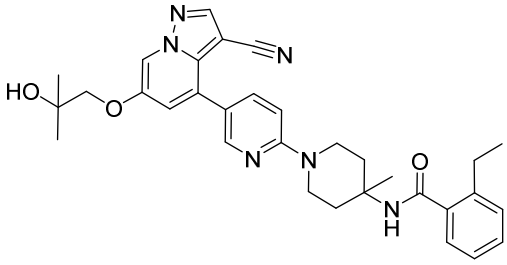
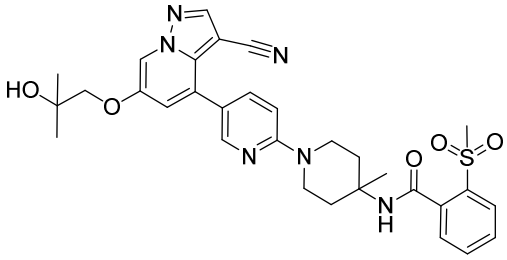
[001683] Los compuestos de la Tabla S se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 62**, reemplazando ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para

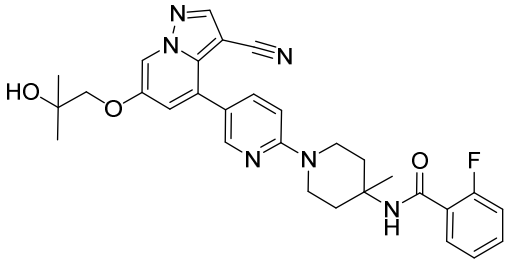
determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla S

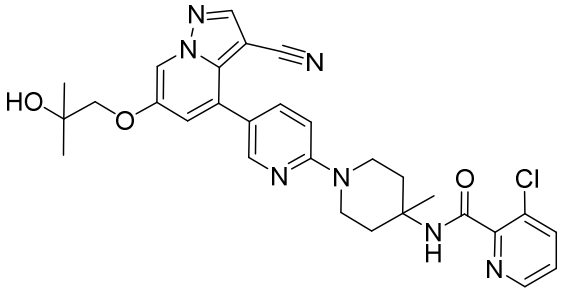
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
63		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)piridazin-3-carboxamida	**527,20 (M+H)**
64		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluorobenzamida	**561,2 (M+H)**
65		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluorobenzamida	**543,2 (M+H)**
66		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamida	**539,3 (M+H)**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
67		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-ciclopropilbenzamida	**565,3 (M+H)**
68		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metoxibenzamida	**555,3 (M+H)**
69		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida	**555,3 (M+H)**
70		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-ciclopropilbenzamida	**565,3 (M+H)**
71		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metoxipicolinamida	**556,3 (M+H)**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
72		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamida	**573,3 (M+H)**
73		5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamida	**573,3 (M+H)**
74		2-ciano-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	**550,3 (M+H)**
75		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-etilbenzamida	**553,3 (M+H)**
76		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-(metilsulfonil)benzamida	**603,3 (M+H)**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
77		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fluorobenzamida	**543,3 (M+H)**

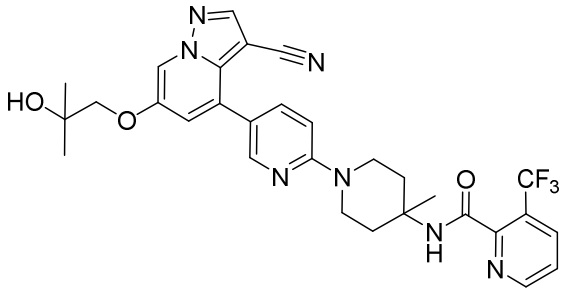
[001684] **Ejemplo 78**



[001685] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[001686] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-cloropicolínico (37 mg, 0,24 mmol) en DMSO (1,2 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (100 µL, 0,59 mmol), y luego se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (45 mg, 68% de rendimiento). MS (apci) m/z = 560,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (s, br, 1H), 7,81 (dd, 1H). 7,68 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

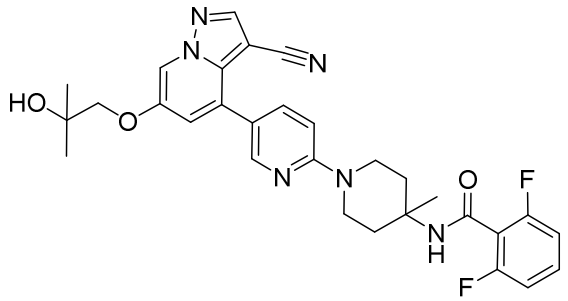
[001687] **Ejemplo 79**



[001688] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamida

[001689] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-(trifluorometil)picolínico (45,4mg, 0,24 mmol) en DMSO (1,19 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (104 µL, 0,60 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (46,5 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 594,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,8,71 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H). 7,56 (dd, 1H), 7,52 (s, br, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

[001690] **Ejemplo 80**

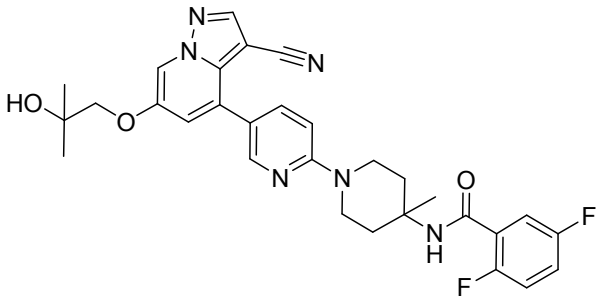


[001691] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-

il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,6-difluorobenzamida

[001692] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46**; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y ácido 2,6-difluorobenzoico (37,6 mg, 0,24 mmol) en DMSO (1,19 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (104 µL, 0,60 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (46,5 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

[001693] **Ejemplo 81**



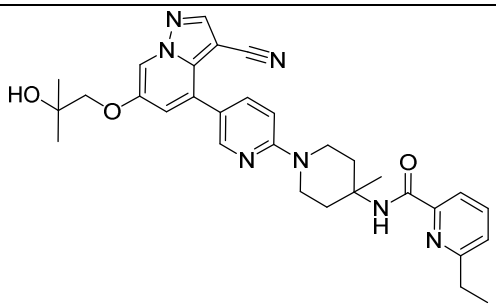
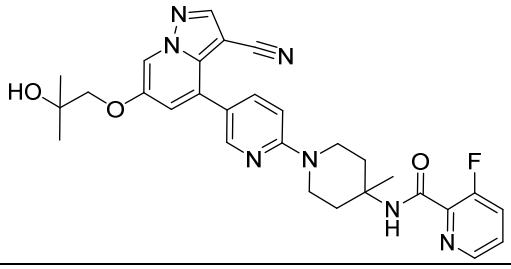
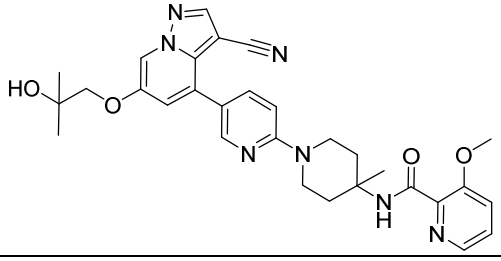
[001694] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,5-difluorobenzamida

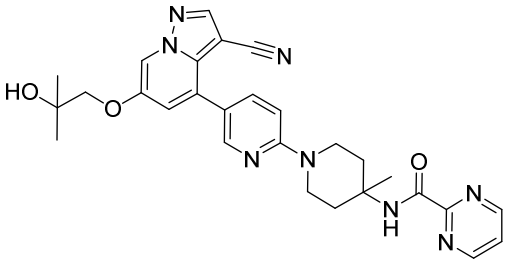
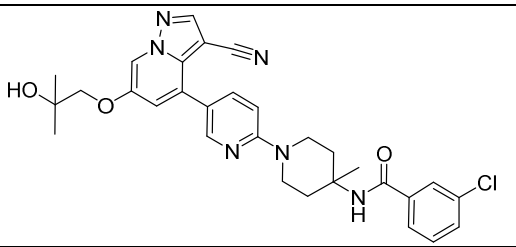
[001695] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46**; 67 mg, 0,16 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol) y ácido 2,5-difluorobenzoico (50 mg, 0,32 mmol) en DMSO (1,6 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (0,14 mL, 0,80 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título

como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (57 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (m, 1H). 7,70 (dd, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

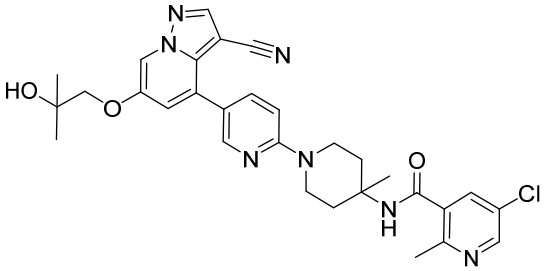
[001696] Los compuestos de la Tabla T se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 81**, reemplazando ácido 2,5-difluorobenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla T

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
82		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-etilpicolinamida	554,3 (M+H)
83		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoropicolinamida	**544,3 (M+H)**
84		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metoxipicolinamida	**556,3 (M+H)**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
85		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-carboxamida	**527,2 (M+H)**
86		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	**559,2 (M+H)**

[001697] **Ejemplo 87**

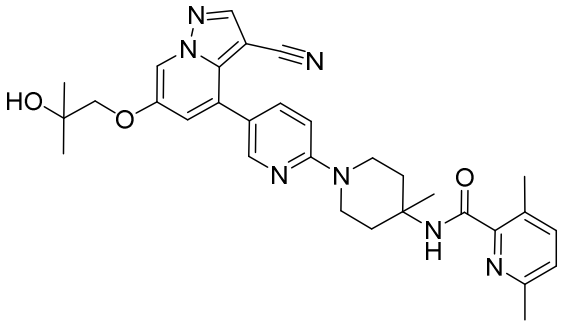


[001698] 5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilnicotinamida

[001699] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48**; 53 mg, 0,107 mmol), HATU (44,9mg, 0,118 mmol) y ácido 5-cloro-2-metil-3-piridincarboxílico (36,9 mg, 0,107 mmol) en DMSO (1,28 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (0,09 mL, 0,54 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (26,1 mg, 42% de rendimiento). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

[001700] **Ejemplo 88**

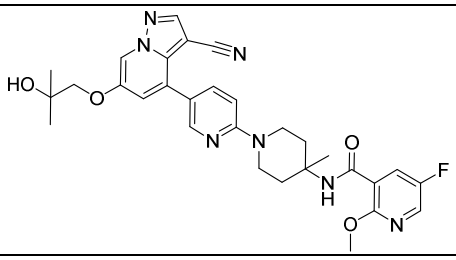
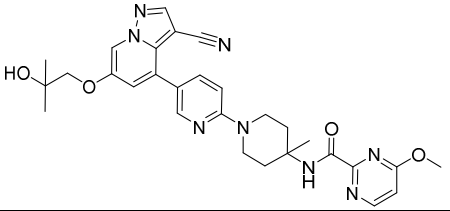
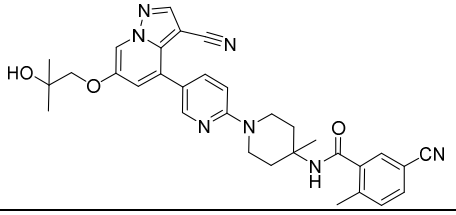
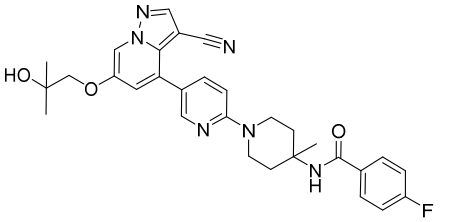
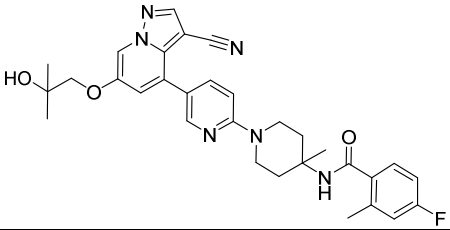
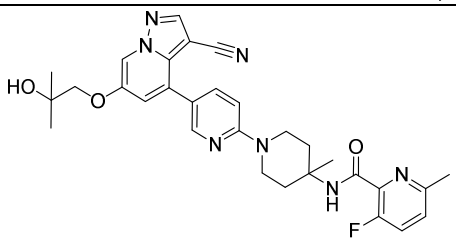


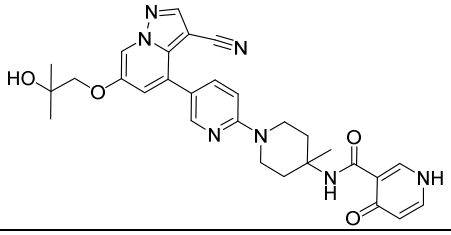
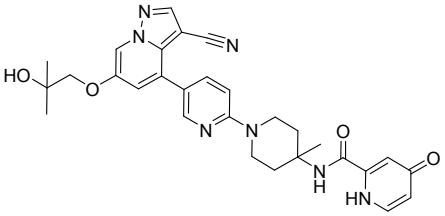
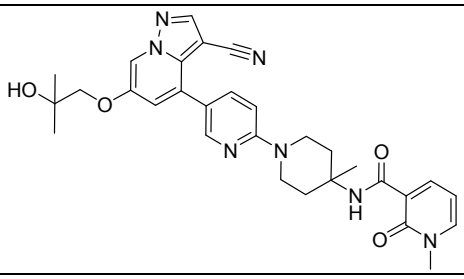
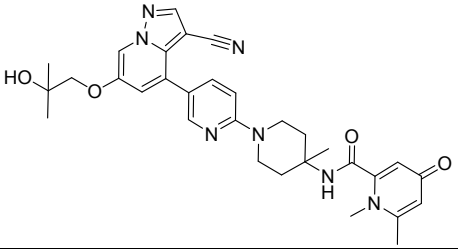
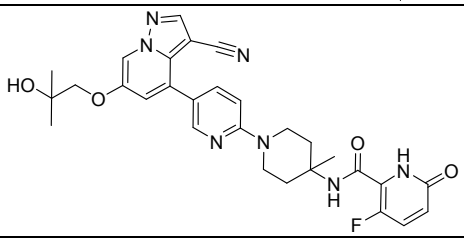
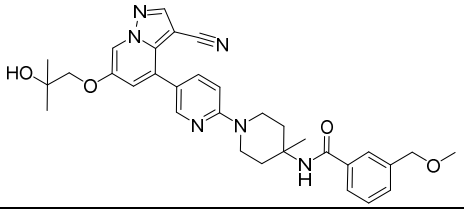
[001701] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,6-dimetilpicolinamida

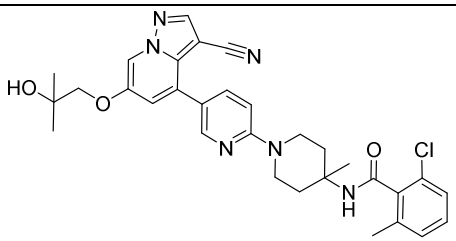
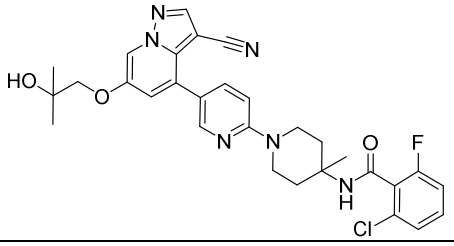
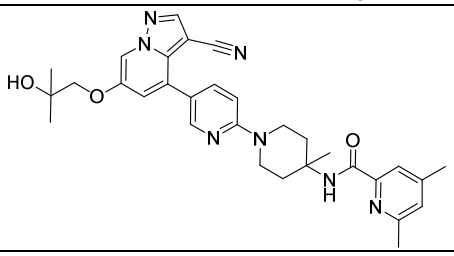
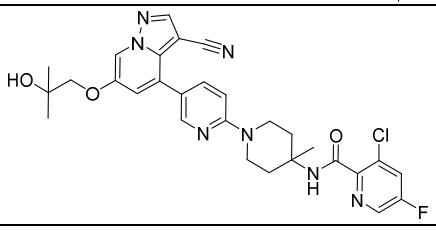
[001702] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48**; 63 mg, 0,128 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol) y ácido 3,6-dimetilpicolínico (38,6 mg, 0,26 mmol) en DMSO (1,28 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (0,11 mL, 0,64 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (57 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

[001703] Los compuestos de la Tabla U se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 88**, reemplazando ácido 3,6-dimetilpicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

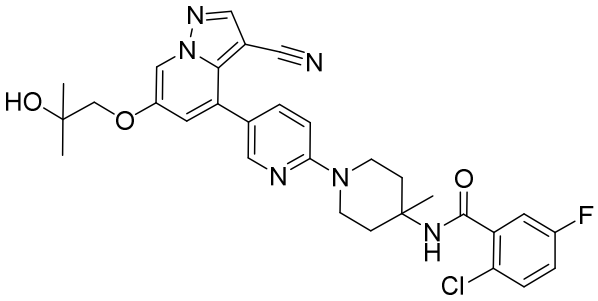
Tabla U

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
89		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxinicotinamida	**574,3 (M+H)**
90		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metoxipirimidin-2-carboxamida	**557,3 (M+H)**
91		5-ciano-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilbenzamida	**564,3 (M+H)**
92		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida	**543,2 (M+H)**
93		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-fluoro-2-metilbenzamida	**557,3 (M+H)**
94		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-metilpicolinamida	**558,3 (M+H)**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
95		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida	**542,3 (M+H)**
96		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida	**542,3 (M+H)**
97		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	**556,2 (M+H)**
98		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida	**570,3 (M+H)**
99		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida	**560,3 (M+H)**
100		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-(metoximetil)benzamida	**569,3 (M+H)**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
101		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida	**573,2 (M+H)**
102		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluorobenzamida	**577,2 (M+H)**
103		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4,6-dimetilpicolinamida	**554,3 (M+H)**
104		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	**578,2 (M+H)**

[001704] **Ejemplo 105**

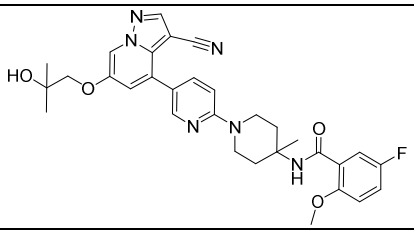
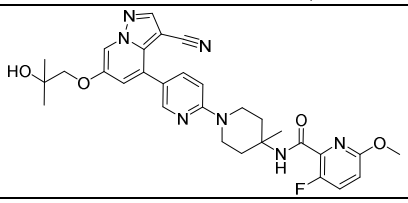


[001705] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48**; 56 mg, 0,11 mmol), HATU (47,5 mg, 0,125 mmol) y ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (39,6 mg, 0,23 mmol) en DMSO (1,13

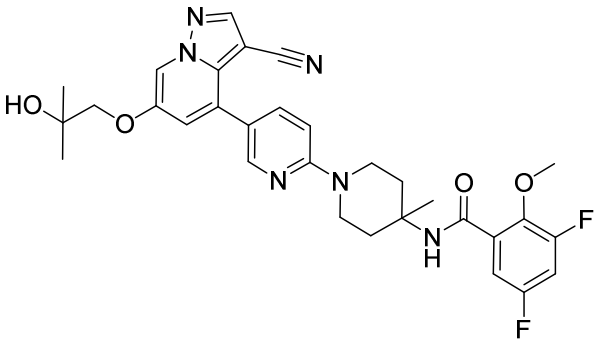
mL, 0,1 M) se trató con DIEA (0,06 mL, 0,125 mmol), y luego se agitó durante 4h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (34,3 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) m/z = 577,2 (M+H).

[001706] Los compuestos de la Tabla V se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 105**, reemplazando ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla V

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
106		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxibenzamida	**573,3 (M+H)**
107		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-metoxipicolinamida	**574,2 (M+H)**

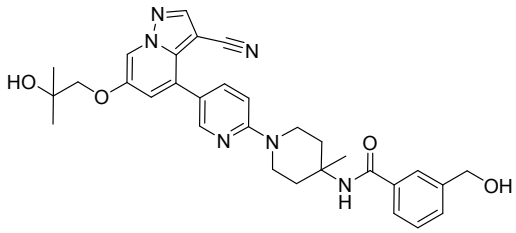
[001707] **Ejemplo 108**



[001708] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluoro-2-metoxibenzamida

[001709] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48**; 52 mg, 0,105 mmol), HATU (44,1 mg, 0,116 mmol), ácido 3,5-difluoro-2-metoxibenzoico (19,8 mg, 0,105 mmol) en DMSO (1,05 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (0,09 mL, 0,527 mmol), y luego se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (41,6 mg, 66,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 591,3 (M+H).

[001710] **Ejemplo 109**

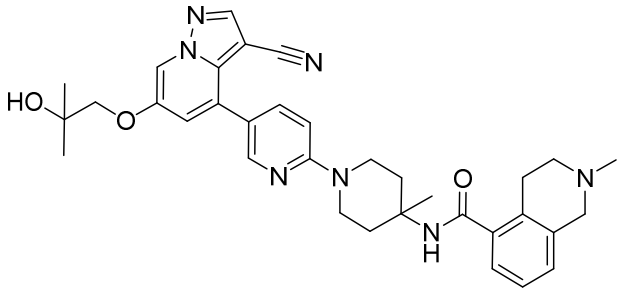


[001711] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-(hidroximetil)benzamida

[001712] Se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis

del **Ejemplo 108**, reemplazando ácido 3,5-difluoro-2-metoxibenzoico por el ácido carboxílico adecuado. La reacción se monitoreó para determinar que se había completado mediante LCMS, y la duración de la reacción se ajustó de manera acorde. El compuesto del título se aisló limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtió en base libre). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

[001713] **Ejemplo 110**



[001714] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida

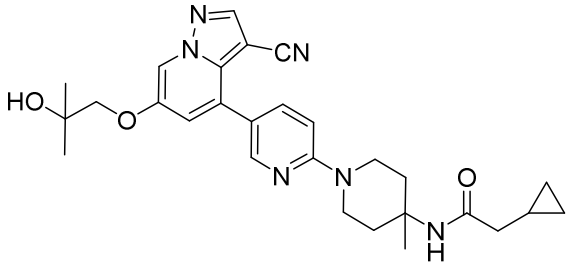
[001715] Etapa 1: Preparación de ter-butil 5-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato. Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48**; 50 mg, 0,10 mmol), HATU (42 mg, 0,11 mmol), ácido 2-(ter-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico (56 mg, 0,20 mmol) en DMSO (1,0 mL, 0,1 M) se trató con DIEA (0,09 mL, 0,51 mmol), y luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0,5-9% de MeOH en DCM con 0,05-0,9% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (63 mg, 91% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 680,4 (M+H)

[001716] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida. Ter-butil 5-((1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (62 mg, 0,091 mmol) en DCM (0,46 mL) se trató

con TFA (0,46 mL, 0,68 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se concentró al vacío y se volvió a suspender en 10 mL de DCM, y se hizo pasar a través de una resina PI-HCO3 para generar producto de base libre. El tapón se lavó con 10 mL de DCM. La solución se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (53 mg, 100% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 580,3 (M+H)

[001717] Etapa 3: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida. N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida (53 mg, 0,091 mmol) en DMA (0,9 mL, 0,1M) se trató con triacetoxihidroborato de sodio (194 mg, 0,914 mmol), y luego con formaldehído (127 µL, 0,457 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se llevó a cabo una extracción acuosa adicional con el uso de 20 mL de 4:1 DCM:IPA, los orgánicos se secaron con $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (41,6 mg, 66,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 594,3 (M+H).

[001718] **Ejemplo 111**



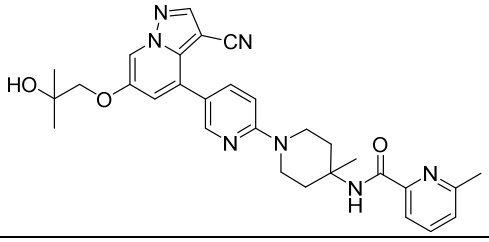
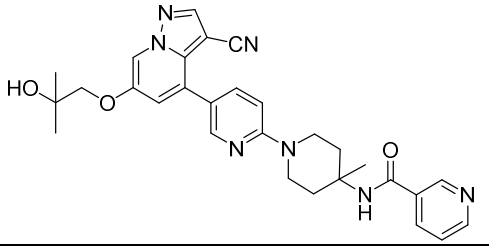
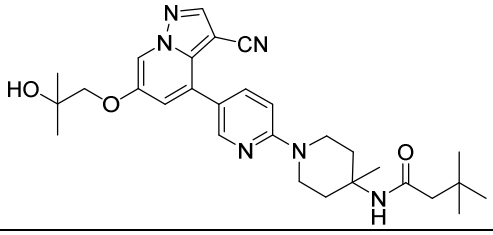
[001719] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-ciclopropilacetamida

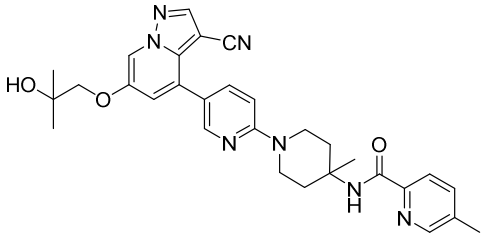
[001720] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-

hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 21 mg, 0,05 mmol), HATU (23 mg, 0,06 mmol), ácido ciclopropilacético (5 mg, 0,05 mmol) en DCM (100 µL) se trató con DIEA (35 µL, 0,2 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de EtOAc en hexanos, luego 0-20% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (17 mg, 67,5% de rendimiento) MS (apci) m/z= 503,30 (M+H).

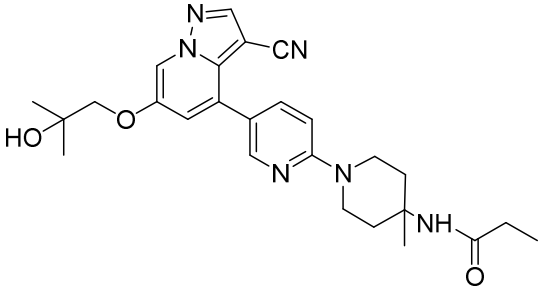
[001721] Los compuestos de la Tabla W se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 111**, reemplazando ácido ciclopropilacético por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla W

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
112		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamida	540,30 (M+H)
113		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)nicotinamida	526,25 (M+H)
114		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,3-dimetilbutanamida	519,30 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
115		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-metilpicolinamida	540,30 (M+H)

[001722] **Ejemplo 116**

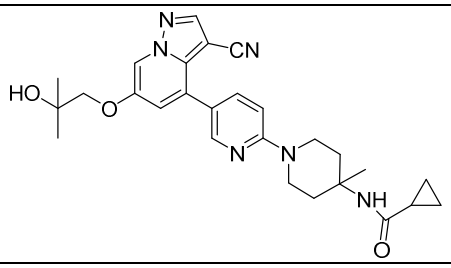
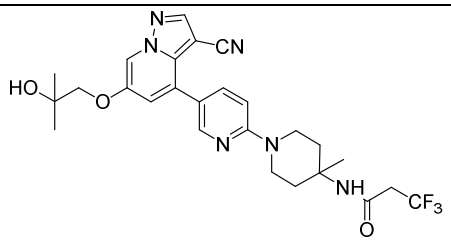


[001723] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)propionamida

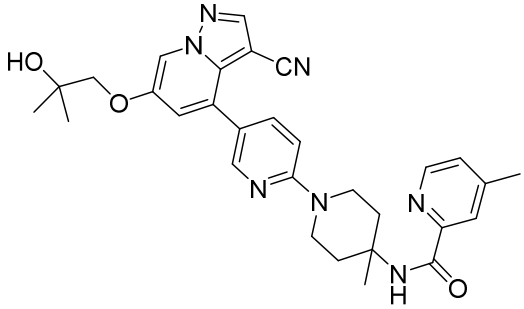
[001724] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 21,3 mg, 0,051 mmol), HATU (21 mg, 0,055 mmol), ácido propiónico (3,4 µL, 0,046 mmol) en DCM (92µL) se trató con DIEA (32 µL, 0,18 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de EtOAc en hexanos, luego 0-20% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (17,5 mg, 79,7% de rendimiento) MS (apci) m/z= 477,25 (M+H).

[001725] Los compuestos de la Tabla X se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 116**, reemplazando ácido propiónico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla X

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
117		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclopropancarboxamida	489,30 (M+H)
118		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,3,3-trifluoropropanamida	531,20 (M+H)

[001726] **Ejemplo 119**



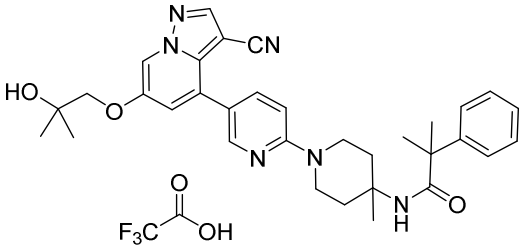
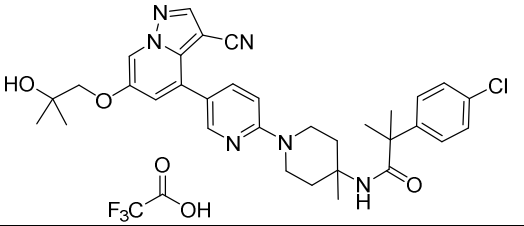
[001727] 2,2,2-trifluoroacetato de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpicolinamida

[001728] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 20 mg, 0,048 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), ácido 4-metilpicolínico (6,52 mg, 0,048 mmol) en DCM (238 µL) se trató con DIEA (33 µL, 0,19 mmol), y luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró para retirar sólidos, luego el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA (14,2 mg, 55,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

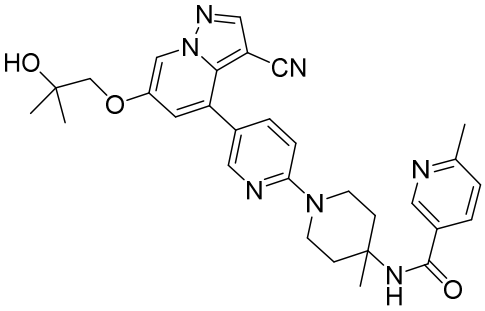
[001729] Los compuestos de la Tabla Y se prepararon con el uso de un método

similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 119**, reemplazando ácido 4-metilpicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla Y

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
120		2,2,2-trifluoroacetato de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metil-2-fenilpropanamida	567,3 (M+H)
121		2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-clorofenil)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilpropanamida	601,3 (M+H)

[001730] **Ejemplo 122**



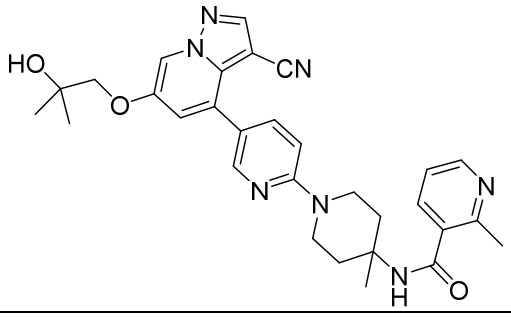
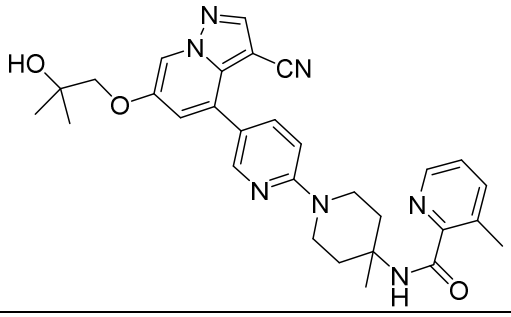
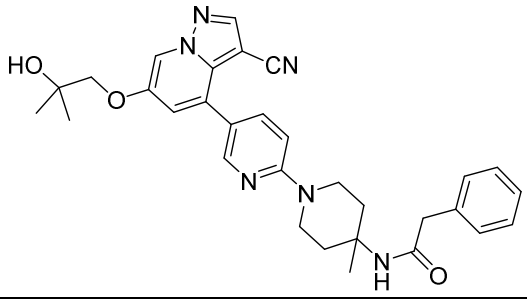
[001731] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilnicotinamida

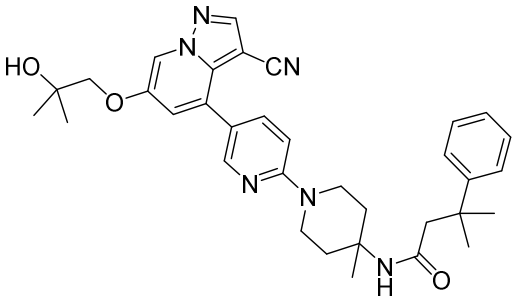
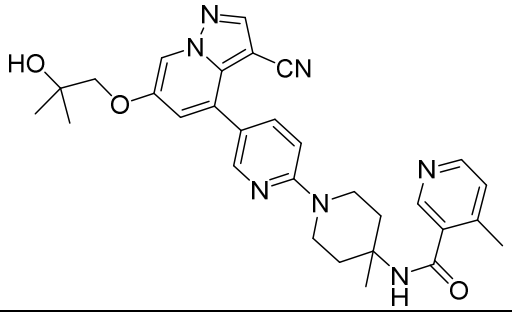
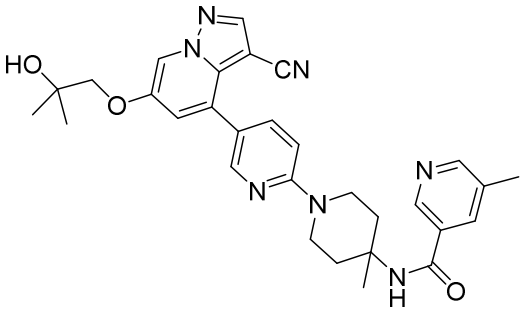
[001732] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 20 mg, 0,048 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), ácido 6-metilnicotínico (6,52 mg, 0,048 mmol) en DCM (238 µL) se trató con DIEA (33 µL, 0,19 mmol), y luego se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía en

sílice (1-10% de MeOH en $CHCl_3$ con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (10 mg, 39% de rendimiento) MS (apci) m/z= 540,3 (M+H).

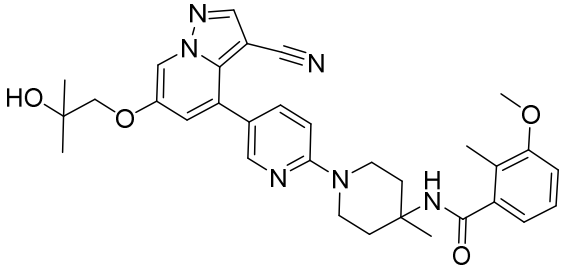
[001733] Los compuestos de la Tabla Z se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 122**, reemplazando ácido 6-metilnicotínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla Z

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
123		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilnicotinamida	540,3 (M+H)
124		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilpicolinamida	540,3 (M+H)
125		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fenilacetamida	539,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
126		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metil-3-fenilbutanamida	581,3 (M+H)
127		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilnicotinamida	540,3 (M+H)
128		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-metilnicotinamida	540,3 (M+H)

[001734] **Ejemplo 129**



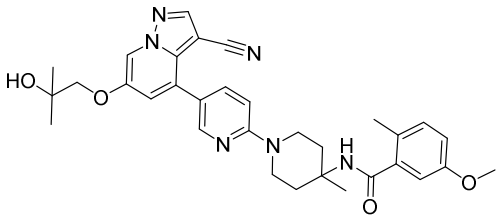
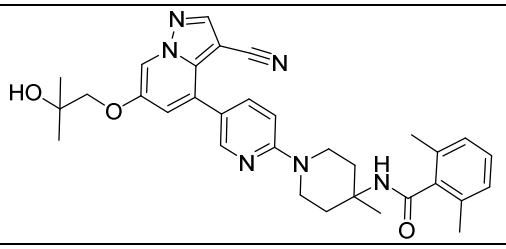
[001735] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metoxi-2-metilbenzamida

[001736] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P46;** 50 mg, 0,12 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (24 mg, 0,14 mmol) en DMSO (793 µL) se trató con DIEA (25 µL, 0,14 mmol), y luego se agitó

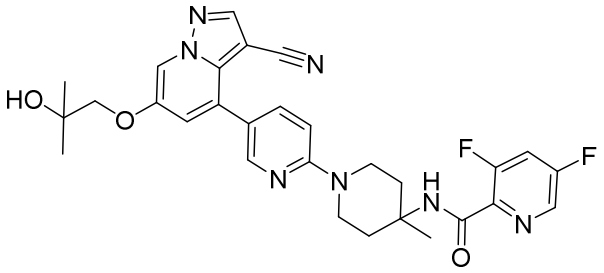
durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (25 mg, 37% de rendimiento). MS (apci) m/z = 569,3 (M+H).

[001737] Los compuestos de la Tabla AA se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 129**, reemplazando ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla AA

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
130		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-metoxi-2-metilbenzamida	569,3 (M+H)
131		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,6-dimetilbenzamida	553,3 (M+H)

[001738] **Ejemplo 132**

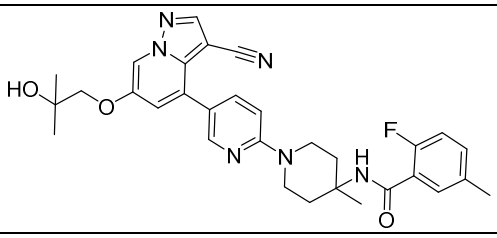
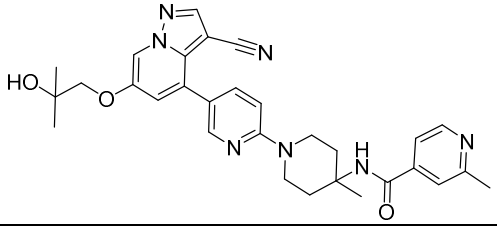
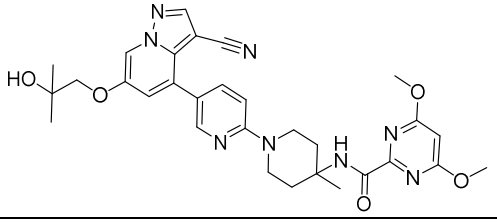
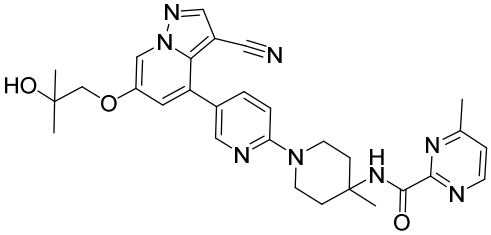
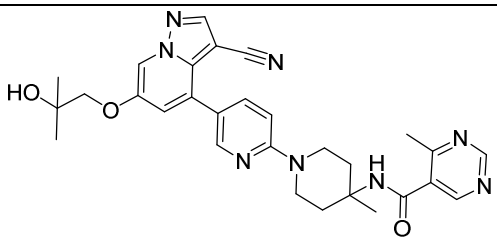
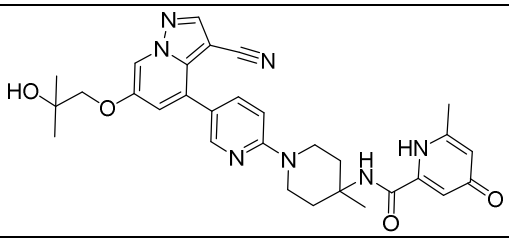


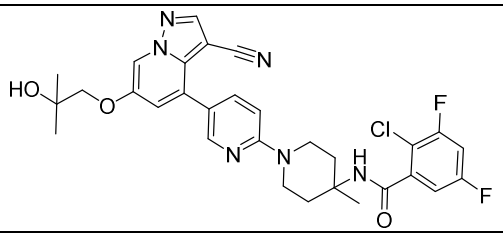
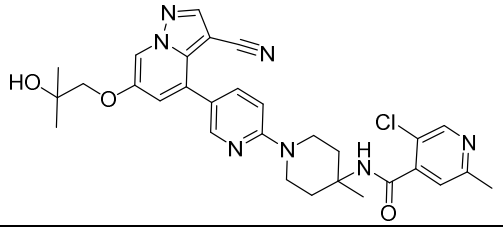
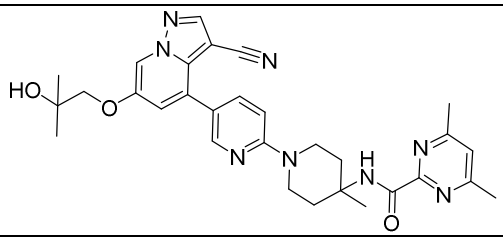
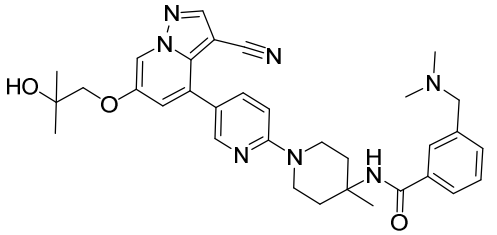
[001739] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluoropicolinamida

[001740] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48;** 50 mg, 0,10 mmol), HATU (59 mg, 0,16 mmol), ácido 3,5-difluoropicolínico (25 mg, 0,16 mmol) en DMSO (793 µL) se trató con DIEA (73 µL, 0,42 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (29,7 mg, 44,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,2 (M+H).

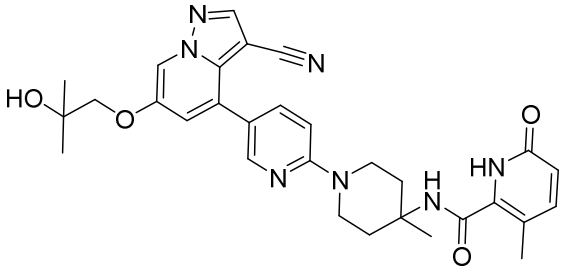
[001741] Los compuestos de la Tabla BB se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 132**, reemplazando ácido 3,5-difluoropicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla BB

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
133		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzamida	557,3 (M+H)
134		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilisonicotinamida	540,3 (M+H)
135		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4,6-dimetoxipirimidin-2-carboxamida	587,3 (M+H)
136		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpirimidin-2-carboxamida	541,3 (M+H)
137		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpirimidin-5-carboxamida	541,3 (M+H)
138		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida	556,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
139		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,5-difluorobenzamida	595,2 (M+H)
140		5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metilisonicotinamida	561,3 (M+H)
141		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-carboxamida	555,3 (M+H)
142		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-((dimetilamino)metil)benzamida	582,3 (M+H)

[001742] **Ejemplo 143**



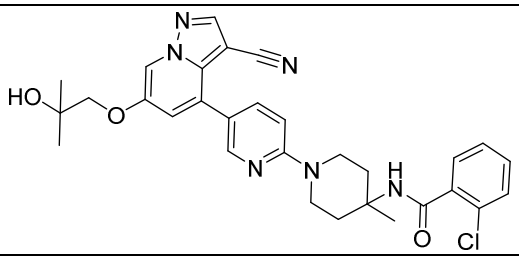
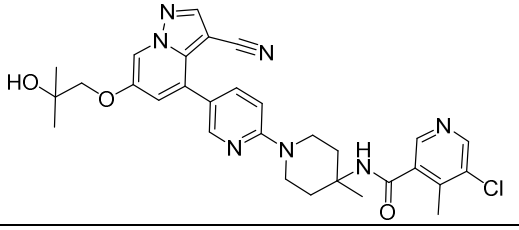
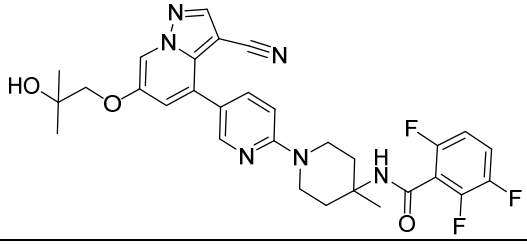
[001743] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida

[001744] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48;** 50 mg, 0,10 mmol), HATU (90 mg, 0,238 mmol), ácido 6-hidroxi-3-metilpicolínico (36 mg, 0,238 mmol) en DMSO (793 µL) se trató con DIEA (93 µL, 0,535 mmol), y

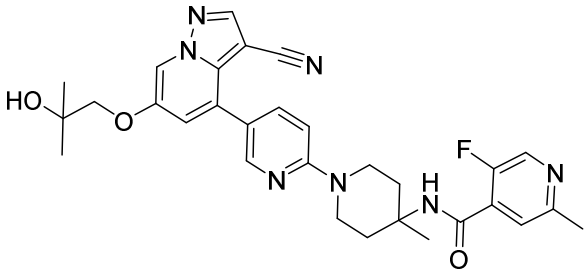
luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 15,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

[001745] Los compuestos de la Tabla CC se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 143**, reemplazando ácido 6-hidroxi-3-metilpicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla CC

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
144		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	559,2 (M+H)
145		5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilnicotinamida	574,3 (M+H)
146		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamida	579,3 (M+H)

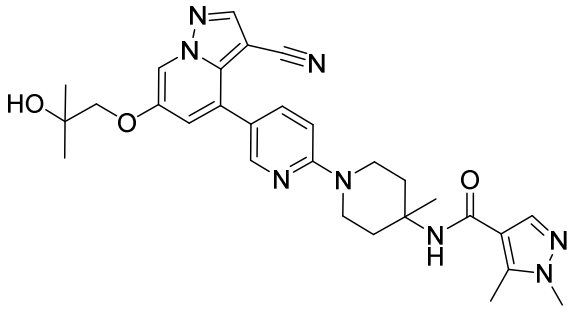
[001746] **Ejemplo 147**



[001747] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilisonicotinamida

[001748] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P48;** 50 mg, 0,10 mmol), HATU (90 mg, 0,238 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilisonicotínico (18 mg, 0,12 mmol) en DMSO (793 µL) se trató con DIEA (93 µL, 0,535 mmol), y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (41,9 mg, 63,2% de rendimiento) MS (apci) m/z= 558,3 (M+H).

[001749] **Ejemplo 148**



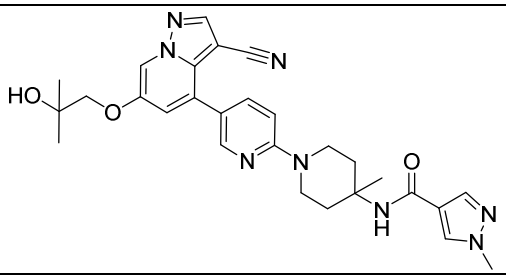
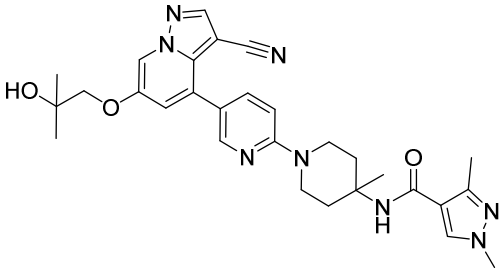
[001750] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

[001751] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (Intermediario P46; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (25 mg, 0,18 mmol) en DCM (2,4 mL) se trató con DIEA (104 µL, 0,59 mmol), y luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Los extractos orgánicos se

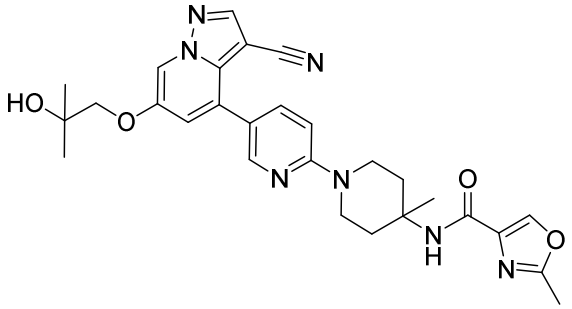
secaron en Na_2SO4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (41,9 mg, 63,2% de rendimiento) MS (apci) m/z= 543,20 (M+H).

[001752] Los compuestos de la Tabla DD se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 148**, reemplazando ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla DD

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
149		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	528,6 (M+H)
150		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida	543,2 (M+H)

[001753] **Ejemplo 151**



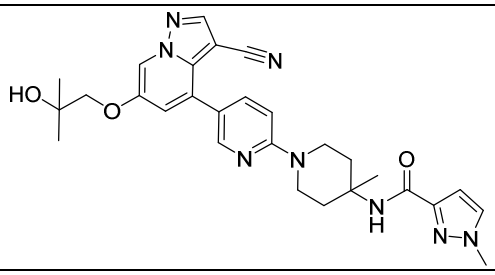
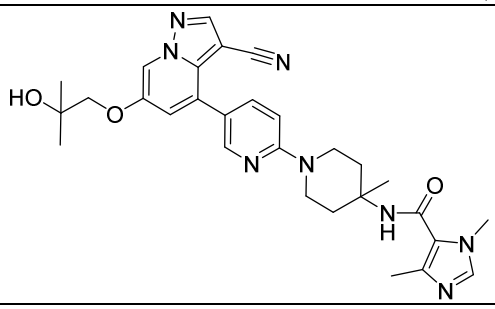
[001754] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-

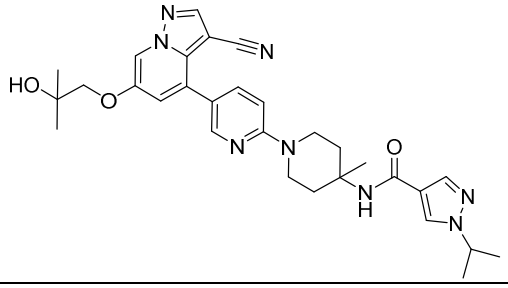
il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida

[001755] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (Intermediario P46; 50 mg, 0,12 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (18 mg, 0,14 mmol) en DCM (2,4 mL) se trató con DIEA (104 µL, 0,59 mmol), y luego se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con NaOH 0,1M. Los extractos orgánicos se secaron en Na2SO4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con MTBE para obtener limpiamente el compuesto del título (15 mg, 23,8% de rendimiento) MS (apci) m/z= 543,20 (M+H).

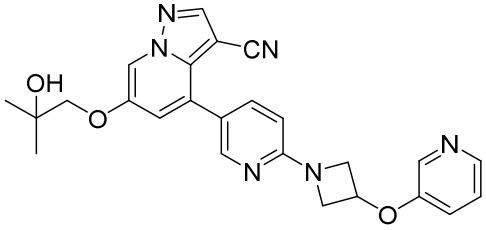
[001756] Los compuestos de la Tabla EE se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 151**, reemplazando ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente seguido de preparación básica y purificación mediante trituración.

Tabla EE

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
152		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	528,2 (M+H)
153		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxamida	543,20 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
154		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida	557,20 (M+H)

[001757] **Ejemplo 155**



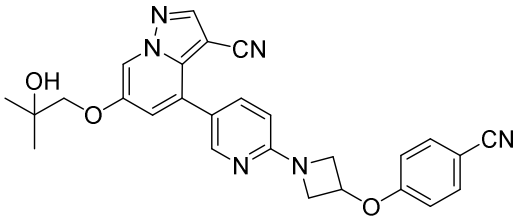
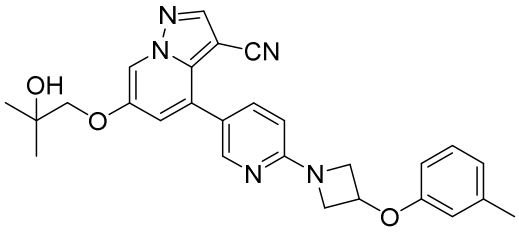
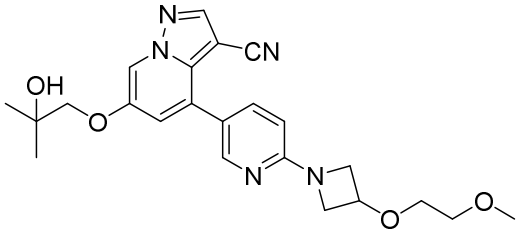
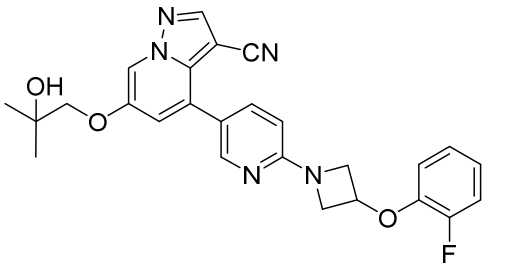
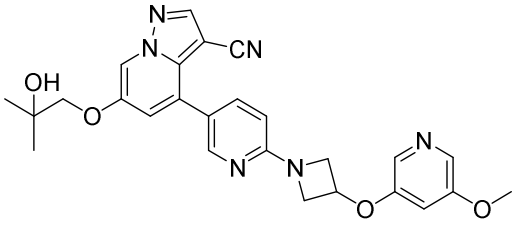
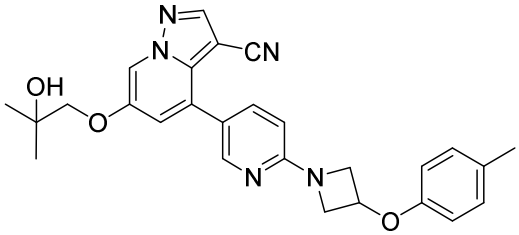
[001758] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

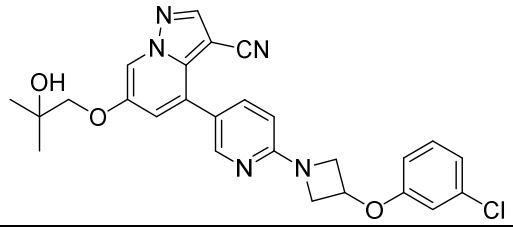
[001759] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (Intermediario P42; 30,7 mg, 0,0941 mmol), 3-(azetidin-3-iloxi)piridina (28,3 mg, 0,188 mmol) y TEA (78,7 µL, 0,564 mmol) en DMA (627 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM y se lavó con Na_2CO_3(ac) saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en Na_2SO_4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (17 mg, 39,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

[001760] Los compuestos de la Tabla FF se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 155**, reemplazando 3-(azetidin-3-iloxi)piridina por el nucleófilo de azetidina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del

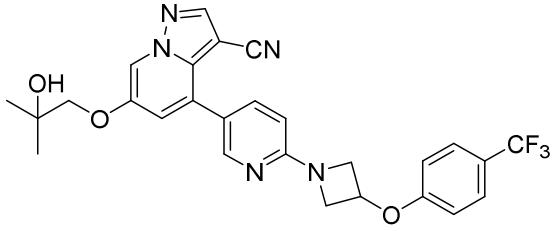
gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla FF

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
156		4-(6-(3-(4-cianofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	481,1 (M+H)
157		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(m-toliloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)
158		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(2-metoxietoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	438,2 (M+H)
159		4-(6-(3-(2-fluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	474,1 (M+H)
160		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	487,1 (M+H)
161		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(p-toliloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
162		4-(6-(3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	490,1 (M+H)

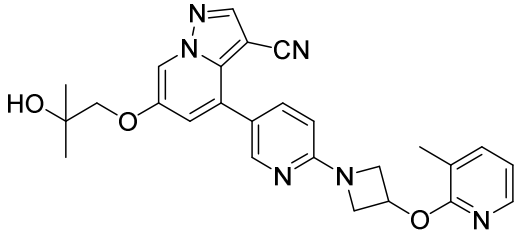
[001761] **Ejemplo 163**



[001762] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001763] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 36,4 mg, 0,112 mmol), 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina clorhidrato (70,7 mg, 0,279 mmol) y TEA (93,3 µL, 0,669 mmol) en DMA (372 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM y se lavó con Na_2CO_3(ac) saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en Na_2SO_4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (15 mg, 25,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,1 (M+H).

[001764] **Ejemplo 164**

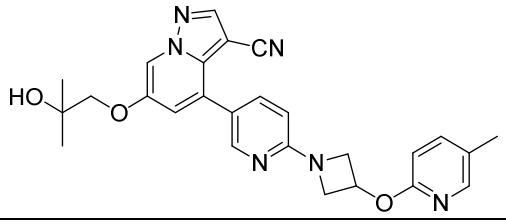


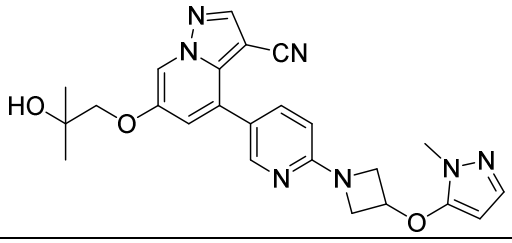
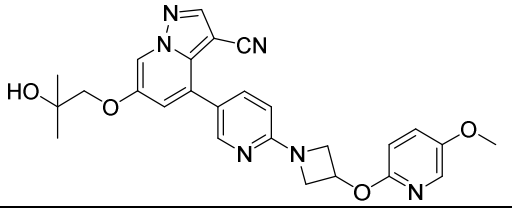
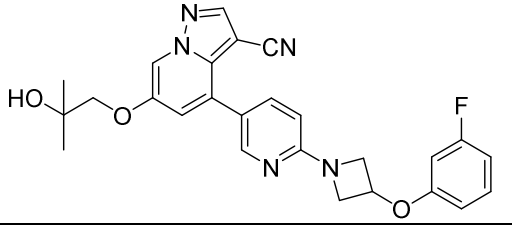
[001765] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001766] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 35 mg, 0,107 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-3-metilpiridina diclorhidrato (76,3 mg, 0,322 mmol) y TEA (117 µL, 0,858 mmol) en DMA (358 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con Na_2CO_3(ac) saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (9,4 mg, 18,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,10 (M+H).

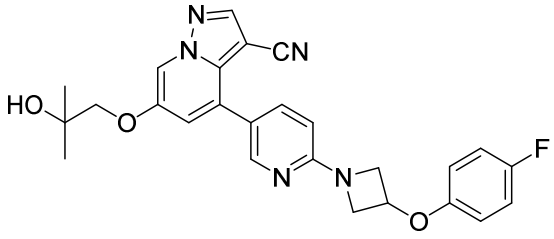
[001767] Los compuestos de la Tabla GG se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 164**, reemplazando 2-(azetidin-3-iloxi)-3-metilpiridina diclorhidrato por el nucleófilo de azetidina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla GG

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
165		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	471,20 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
166		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	460,20 (M+H)
167		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	487,20 (M+H)
168		4-(6-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	474,20 (M+H)

[001768] **Ejemplo 169**

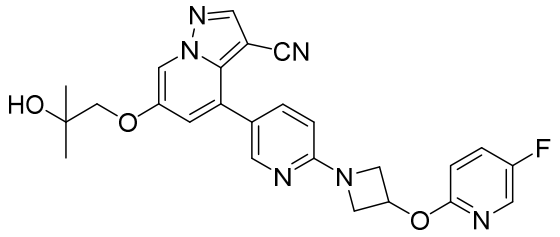


[001769] 4-(6-(3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001770] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 36,5 mg, 0,112 mmol), 3-(4-fluorofenoxi)azetidina clorhidrato (68,3 mg, 0,336 mmol) y TEA (91,8 µL, 0,671 mmol) en DMA (358 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal

de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23,5 mg, 44,4% de rendimiento). MS (apci) m/z = 474,20 (M+H).

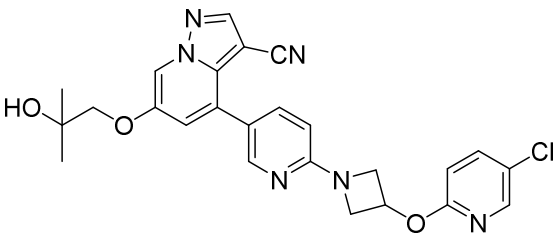
[001771] Ejemplo 170



[001772] 4-(6-(3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001773] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 35 mg, 0,107 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-5-fluoropiridina diclorhidrato (51,7 mg, 0,215 mmol) y TEA (65,1 µL, 0,644 mmol) en DMA (358 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (8,3 mg, 16,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,20 (M+H).

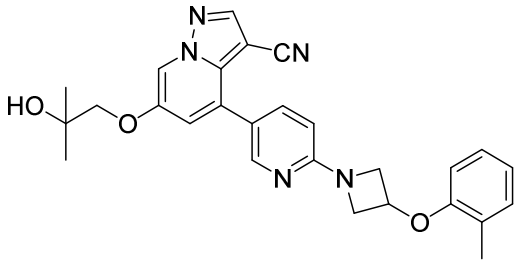
[001774] Ejemplo 171



[001775] 4-(6-(3-((5-cloropiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001776] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 35 mg, 0,107 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-5-cloropiridina diclorhidrato (94,7 mg, 0,368 mmol) y TEA (117 µL, 0,858 mmol) en DMA (358 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (19,1 mg, 36,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,10 (M+H).

[001777] **Ejemplo 172**

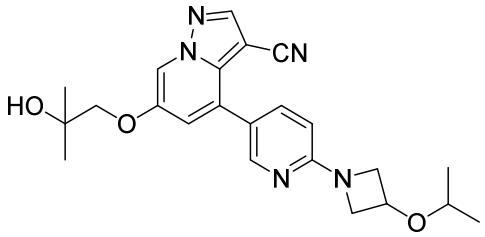


[001778] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(o-toliloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001779] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 35 mg, 0,107 mmol), 3-(2-metilfenoxi)azetidina (52,2 mg, 0,322 mmol) y TEA (44 µL, 0,322 mmol) en DMA (358 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía en sílice (40-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente). Permanecieron impurezas, y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para

obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (21,6 mg, 42,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,20 (M+H).

[001780] **Ejemplo 173**

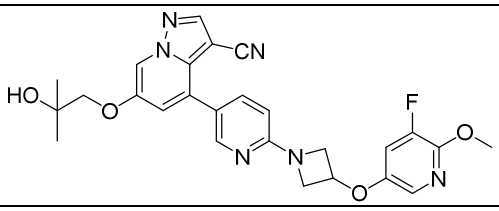
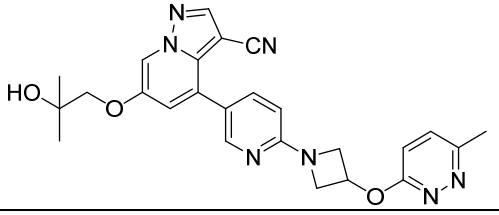


[001781] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-isopropoxiazetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

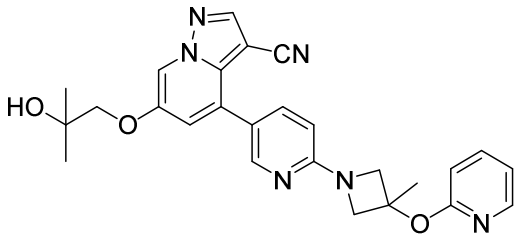
[001782] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 35 mg, 0,107 mmol), 3-(1-metiletoxi)-azetidina clorhidrato (48,8 mg, 0,322 mmol) y TEA (73 µL, 0,536 mmol) en DMA (358 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,8 mg, 37,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 422,20 (M+H).

[001783] Los compuestos de la Tabla HH se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **173**, reemplazando 3-(1-metiletoxi)-azetidina clorhidrato por el nucleófilo de azetidina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla HH

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
174		4-(6-(3-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	505,20 (M+H)
175		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	472,20 (M+H)

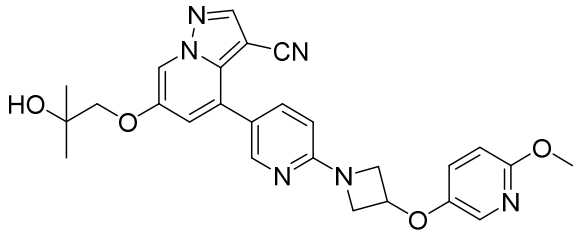
[001784] Ejemplo 176



[001785] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-metil-3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001786] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 76,1mg, 0,233 mmol), 2-((3-metilazetidin-3-il)oxi)piridina (95 mg, 0,579 mmol) y TEA (159 µL, 1,17 mmol) en DMA (777 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (33 mg, 30,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,20 (M+H).

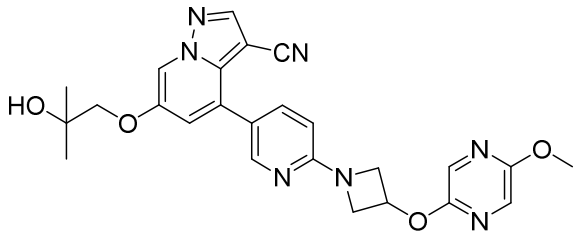
[001787] **Ejemplo 177**



[001788] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001789] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 75,8 mg, 0,232 mmol), 5-(azetidin-3-iloxi)-2-metoxipiridina (93 mg, 0,516 mmol) y TEA (118 µL, 1,16 mmol) en DMA (774 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (65,6 mg, 58% de rendimiento). MS (apci) m/z = 487,15 (M+H).

[001790] **Ejemplo 178**

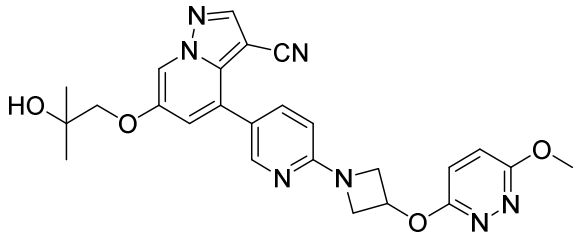


[001791] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001792] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 32,2 mg, 0,0987 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-5-metoxipirazina (41,7 mg, 0,230 mmol) y TEA (67,5 µL, 0,493 mmol) en DMA (329 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse

hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (14,8 mg, 30,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

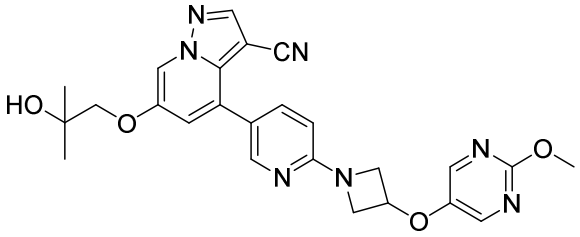
[001793] Ejemplo 179



[001794] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001795] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 32,2 mg, 0,0987 mmol), 3-(azetidin-3-iloxi)-6-metoxipiridazina (51 mg, 0,281 mmol) y TEA (67,5 µL, 0,493 mmol) en DMA (329 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (28,6 mg, 59,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

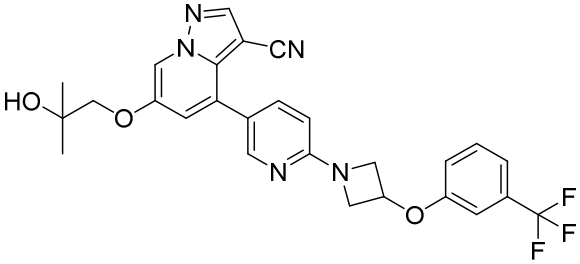
[001796] **Ejemplo 180**



[001797] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001798] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 30,0 mg, 0,0919 mmol), 5-(azetidin-3-iloxi)-2-metoxipirimidina (56 mg, 0,309 mmol) y TEA (101 µL, 0,735 mmol) en DMA (306 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (14,9 mg, 33,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

[001799] **Ejemplo 181**



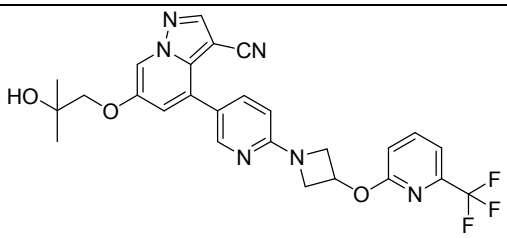
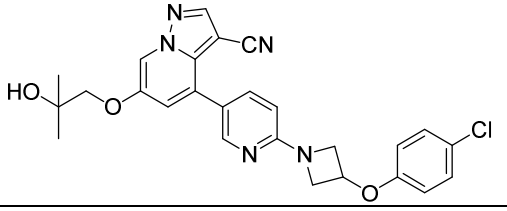
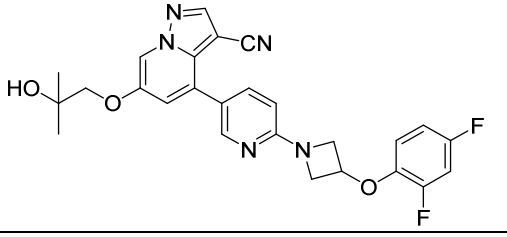
[001800] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

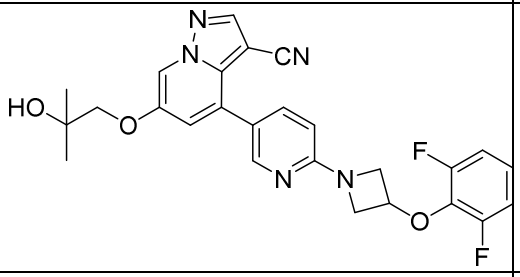
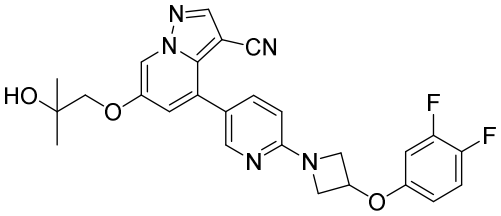
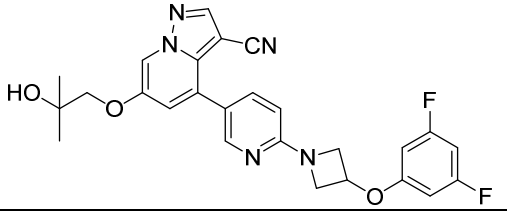
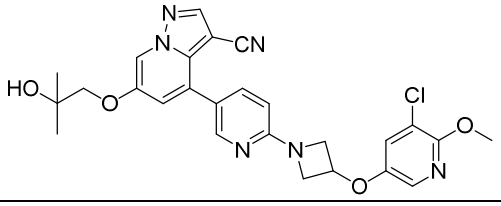
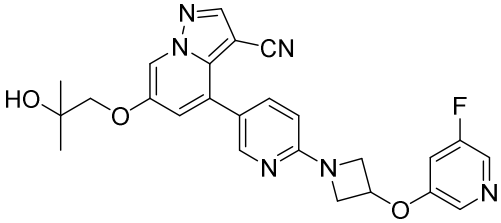
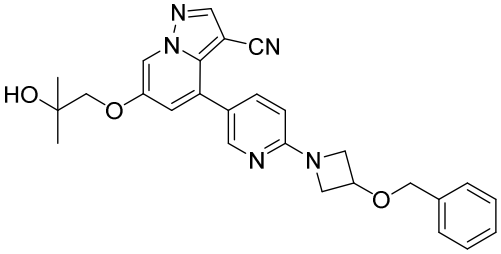
[001801] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 31,9 mg, 0,0978 mmol), 3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidina clorhidrato (74,4 mg, 0,293 mmol) y TEA (93,6 µL, 0,684 mmol) en DMA (326 µL) se agitó durante la noche a 105°C. Después

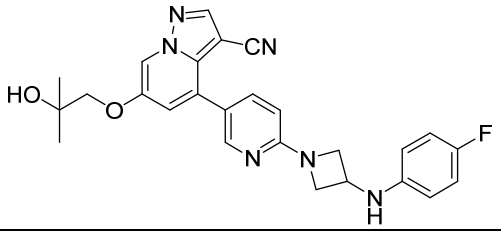
de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (36,6 mg, 71,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,10 (M+H).

[001802] Los compuestos de la Tabla II se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 181**, reemplazando 3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidina clorhidrato por el nucleófilo de azetidina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica.

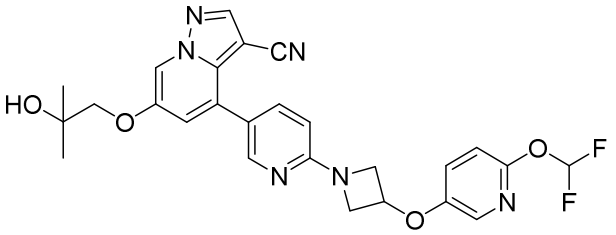
Tabla II

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
182		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	525,10 (M+H)
183		4-(6-(3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	490,10 (M+H)
184		4-(6-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	492,15 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
185		4-(6-(3-(2,6-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	492,10 (M+H)
186		4-(6-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	492,10 (M+H)
187		4-(6-(3-(3,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	492,15 (M+H)
188		4-(6-(3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	521,10 (M+H)
189		4-(6-(3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	475,10 (M+H)
190		4-(6-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	470,20 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
191		4-(6-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	473,20 (M+H)

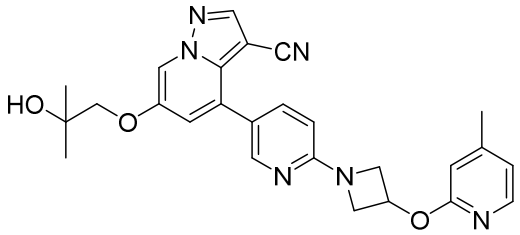
[001803] **Ejemplo 192**



[001804] 4-(6-(3-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001805] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 30,7 mg, 0,0941 mmol), 5-(azetidin-3-iloxi)-2-(difluorometoxi)piridina (55 mg, 0,254 mmol) y TEA (64,3 µL, 0,470 mmol) en DMA (314 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (39,9 mg, 81,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 523,20 (M+H).

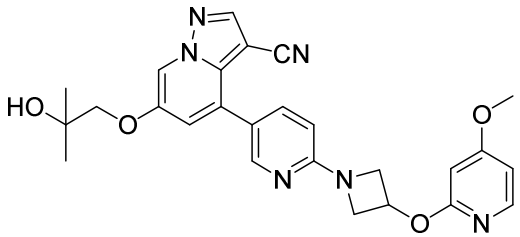
[001806] **Ejemplo 193**



[001807] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((4-metilpiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001808] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 25,5 mg, 0,0781 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-4-metilpiridina (50 mg, 0,304 mmol) y TEA (74,8 µL, 0,547 mmol) en DMA (391 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (19,3 mg, 52,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,3 (M+H).,

[001809] **Ejemplo 194**

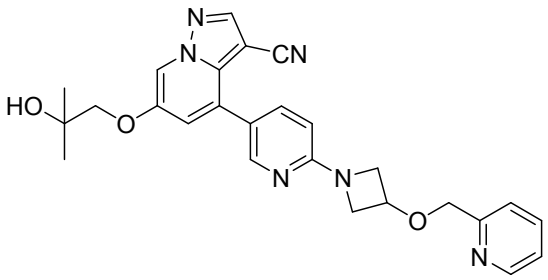


[001810] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001811] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 28 mg, 0,0858 mmol), 2-(azetidin-3-iloxi)-4-metoxipiridina (15,5 mg, 0,858 mmol) y TEA (82,1 µL,

0,601 mmol) en DMA (286 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,9 mg, 40,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 487,20 (M+H).

[001812] Ejemplo 195

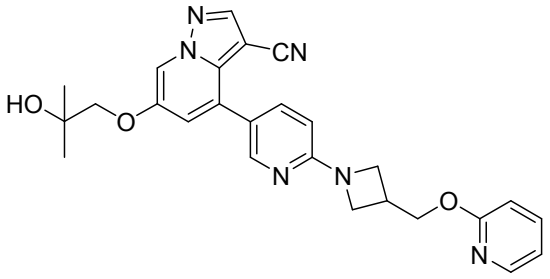


[001813] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-ilmetoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001814] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 25 mg, 0,077 mmol), 2-((azetidin-3-iloxi)metil)piridina (17 mg, 0,10 mmol) y TEA (73 µL, 0,54 mmol) en DMA (260 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (6,6 mg, 18% de

rendimiento). MS (apci) m/z = 471,20 (M+H).

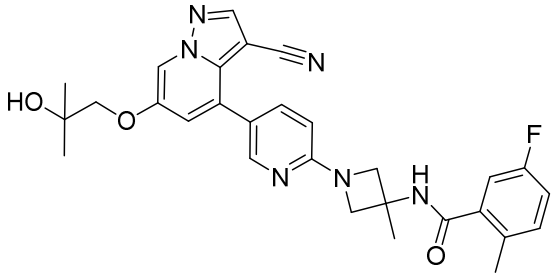
[001815] Ejemplo 196



[001816] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((piridin-2-iloxi)metil)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001817] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 26 mg, 0,0797 mmol), 2-(azetidin-3-ilmetoxi)piridina (73,5 mg, 0,448 mmol) y TEA (76,3 µL, 0,558 mmol) en DMA (266 µL) se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,6 mg, 44,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,20 (M+H).

[001818] Ejemplo 197



[001819] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

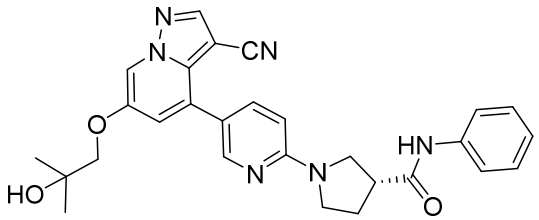
[001820] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)carbamato. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 753 mg, 2,307 mmol), ter-butil (3-metilazetidin-3-il)carbamato clorhidrato (770,9 mg, 3,461 mmol) y DIEA (1,809 mL, 10,38 mmol) en DMSO (4,615 mL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,089 g, 95,81% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

[001821] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(3-amino-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)carbamato (1,089g, 2,211 mmol) en DCM (5,527 mL) se trató con TFA (10 mL, 130 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (800 mg, 92,2% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[001822] Etapa 3: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilazetidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. Una mezcla de 4-(6-(3-amino-3-metilazetidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (54 mg, 0,138 mmol), HATU (57,5 mg, 0,151 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (42,4 mg, 0,275 mmol) en DMSO (1,38 mL) se trató con DIEA (120 µL, 0,688 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0,5-10% de MeOH en DCM con 0,05-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (48,2 mg, 66,3% de rendimiento) MS (apci) m/z=529,2 (M+H)

[001823] **Ejemplo 198**



[001824] (R)-1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida

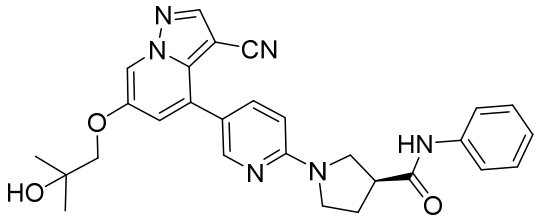
[001825] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. Una mezcla de (R)-1-N-Boc-beta-prolina (504,1 mg, 2,34 mmol), HATU (1,069 g, 2,810 mmol) y anilina (239,9 mg, 2,576 mmol) en DCM (25 mL) se trató con DIEA (816 µL, 4,684 mmol), y luego se agitó 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-60% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 679 mg, 2,34 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

[001826] Etapa 2: Preparación de (R)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida. Ter-butil (R)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (679 mg, 2,34 mmol asumidos) en 2mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (218,9 mg, 49,13% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 191,10 (M+H).

[001827] Etapa 3: Preparación de (R)-1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 33,4 mg, 0,102 mmol, (R)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida (58,4 mg, 0,307 mmol) y TEA (69,4 µL, 0,512 mmol) en DMA (512 µL) se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se

extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (36,8 mg, 72,4% de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001828] Ejemplo 199



[001829] (S)-1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida

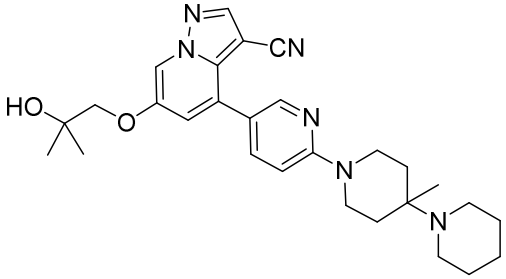
[001830] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato. Una mezcla de ter-butil (S)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (518,6 mg, 2,409 mmol), HATU (1,008 g, 2,891 mmol) y anilina (269,3 mg, 2,891mmol) en DCM (25 mL) se trató con DIEA (816 µL, 4,684 mmol), y luego se agitó 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-60% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 699 mg, 2,409 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

[001831] Etapa 2: Preparación de (S)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida. Ter-butil (S)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (699 mg, 2,409 mmol asumidos) en 2mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (458,4 mg, 98% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 191,10 (M+H).

[001832] Etapa 3: Preparación de (S)-1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 28 mg, 0,086 mmol), (S)-N-fenilpirrolidin-3-carboxamida (49 mg, 0,257 mmol) y TEA (58 µL, 0,429 mmol) en DMA (572 µL) se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos

se lavaron con salmuera, y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,7 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

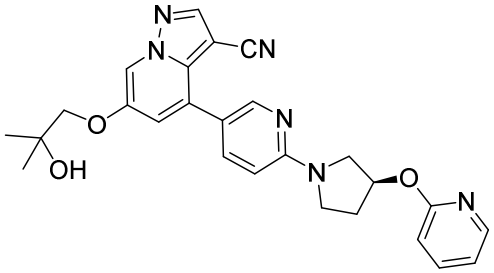
[001833] Ejemplo 200



[001834] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4'-metil-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

[001835] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 50 mg, 0,153 mmol), 4'-metil-[1,4']bipiperidinilo diclorhidrato (54,7 mg, 0,215 mmol) y DIEA (133 µL, 0,766 mmol) en DMSO (306 µL) se roció con argón y se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

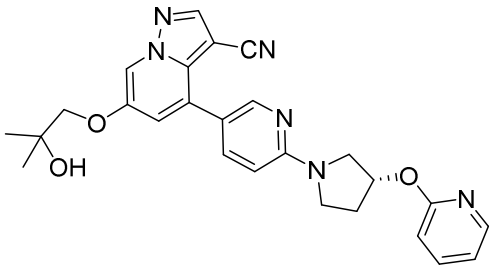
[001836] **Ejemplo 201**



[001837] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001838] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 394 mg, 1,208 mmol, (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)-piridina diclorhidrato (1,146 g, 4,833 mmol) y TEA (1,639 mL, 12,08 mmol) en DMA (12 mL) se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (400 mg, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,65-8,64 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31-8,30 (dd, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,26-7,25 (d, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,61-6,59 (d, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)

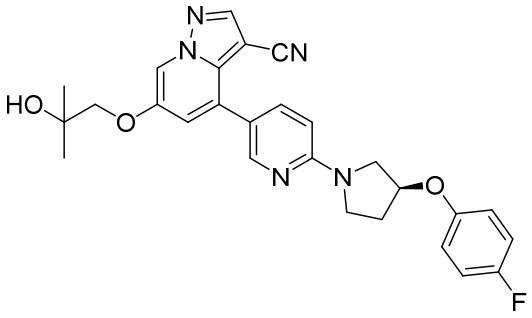
[001839] **Ejemplo 202**



[001840] (R)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001841] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,077 mmol) en DMA (100 µL) se trató con TEA (27 µL, 0,192 mmol) y (R)-2-(pirrolidin-3-iloxi)piridina clorhidrato (15,4 mg, 0,077 mmol), y se agitó durante la noche a 110°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL) con el uso de una frita del separador de fases. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (0-60% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (16 mg, 44% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

[001842] **Ejemplo 203**

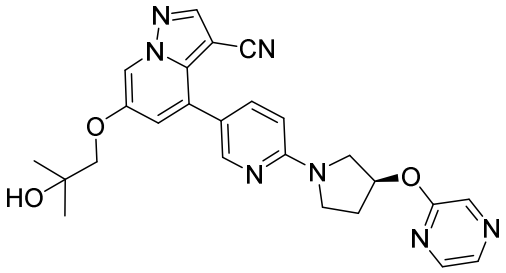


[001843] (S)-4-(6-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001844] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 31,6 mg, 0,097 mmol) en DMA (1 mL) se trató con (S)-3-(4-fluorofenoxi)pirrolidina clorhidrato (22,1 mg, 0,102 mmol) y luego con TEA (65,7 µL, 0,484 mmol), y se agitó durante la noche a 90°C. Se agregó (S)-3-(4-fluorofenoxi)pirrolidina clorhidrato adicional (8,8 mg, 0,48 mmol) a la reacción, y la reacción se siguió agitando durante 16 h más a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-50% de acetona en DCM como el eluyente del gradiente). Permaneció una impureza por lo que las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$

saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (9,8 mg, 20,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[001845] Ejemplo 204



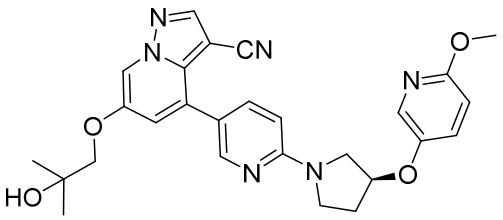
[001846] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(pirazin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001847] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-(pirazin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil (S)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (264,5 mg, 1,413 mmol) en DMF (7,1 mL), se agregó 2-cloropirazina (192,2 mg, 1,695 mmol), y luego hidruro de sodio (60% p/p, 113 mg, 2,825 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-60% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 374,9 mg, 1,413 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 3H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,40-1,39 (d, 9H).

[001848] Etapa 2: Preparación de (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)pirazina. Una solución de ter-butil (S)-3-(pirazin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato (374,9 mg, 1,413 mmol asumidos) en 3mL de DCM se trató con TFA (3 mL, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (72,1 mg, 31% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H).

[001849] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-(pirazin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 30,8 mg, 0,094 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (64 µL, 0,472 mmol), y luego (S)-2-(pirrolidin-3-iloxi)pirazina (71,7mg, 0,434 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Permaneció una impureza, y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en sílice (5-95% de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (36,2 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[001850] **Ejemplo 205**



[001851] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

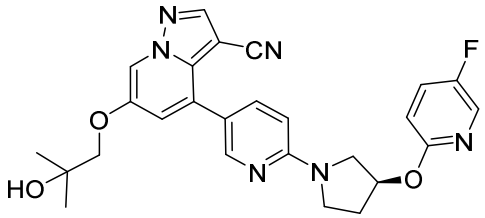
[001852] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R14;** 208,7 mg, 0,787 mmol) en DMF (8 mL), se agregó 5-hidroxi-2-metoxilpiridina (118,1 mg, 0,944 mmol), y luego carbonato de potasio (217,4 mg, 1,573 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de acetona en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 231 mg, 0,787 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 295,1 (M+H).

[001853] Etapa 2: Preparación de (S)-2-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (231 mg, 0,787 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla

de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (54,6 mg, 36% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001854] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 60,8 mg, 0,186 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (126µL, 0,932 mmol), y luego (S)-2-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (54,3 mg, 0,279 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (39,5 mg, 42% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001855] **Ejemplo 206**



[001856] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

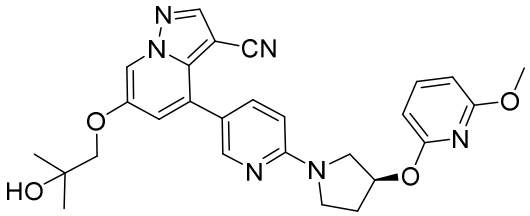
[001857] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R14;** 200,8 mg, 0,757 mmol) en DMF (8 mL), se agregó 5-fluoro-2-hidroxipiridina (102,7 mg, 0,908 mmol), y luego carbonato de potasio (209,2 mg, 1,514 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc lavado con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de acetona en DCM como el eluyente del

gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 213,5 mg, 0,757 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

[001858] Etapa 2: Preparación de (S)-5-fluoro-2-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (213,5 mg, 0,75 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (57,2 mg, 41% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 183,1 (M+H).

[001859] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 30,3 mg, 0,093 mmol) y (S)-5-fluoro-2-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (55,8 mg, 0,31 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (63 µL, 0,464 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (29,6 mg, 65% de rendimiento). MS (apci) m/z = 489,2 (M+H).

[001860] **Ejemplo 207**



[001861] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

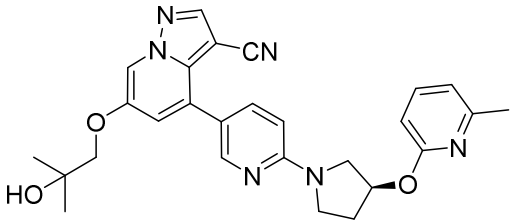
[001862] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de (S)-1-Boc-3-hidroxipirrolidina (112,5 mg, 0,601 mmol) y

2-cloro-6-metoxipiridina (86 µL, 0,721 mmol) en DMF (6 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 48,1 mg, 1,20 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. Se agregó hidruro de sodio adicional (60% p/p, 48,1 mg, 1,20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como un producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa, asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 195,1 (M-Boc).

[001863] Etapa 2: Preparación de (S)-2-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (176,8 mg, 0,601 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (81,6 mg, 70% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001864] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 57,2 mg, 0,175 mmol) y (S)-2-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (71,5 mg, 0,368 mmol) en DMA (3 mL), se agregó TEA (64 µL, 0,472 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (56,6 mg, 65% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

[001865] **Ejemplo 208**



[001866] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

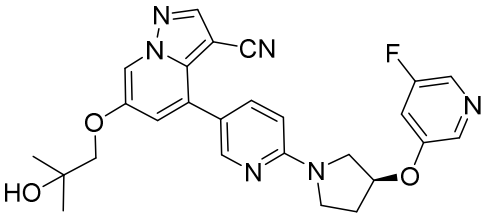
[001867] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de (S)-1-Boc-3-hidroxipirrolidina (112,5 mg, 0,601 mmol) y 2-cloro-6-metilpiridina (74 µL, 0,669 mmol) en DMF (6 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 44,6 mg, 1,11 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. Se agregó hidruro de sodio adicional (60% p/p, 44,6 mg, 1,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 155 mg, 0,557 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 279,1 (M+H).

[001868] Etapa 2: Preparación de (S)-2-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (155 mg, 0,557 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (81,6 mg, 70% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 179,1(M+H).

[001869] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 53,3 mg, 0,163 mmol) y (S)-2-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (69,9 mg, 0,392 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (111 µL, 0,817mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de

enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-30% de MeOH en EtOAc con 0,1-2% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (60,8 mg, 76,8% de rendimiento) MS (apci) m/z=485,2 (M+H)

[001870] **Ejemplo 209**



[001871] (S)-4-(6-(3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

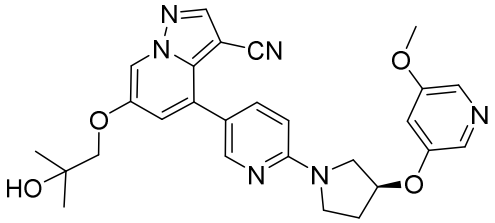
[001872] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R14;** 301,5 mg, 1,136 mmol) y 5-fluoropiridin-3-ol (154,2 mg, 1,364 mmol) en DMF (11 mL), se agregó carbonato de potasio (314,1 mg, 2,273 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc lavado con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 320,7 mg, 1,136 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

[001873] Etapa 2: Preparación de (S)-3-fluoro-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (320,7 mg, 1,136 mmol asumidos) en 2,5 mL de DCM se trató con TFA (2,5 mL, 32,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (57,2 mg, 41% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 183,1 (M+H).

[001874] Etapa 3: Preparación de (S)-4-(6-(3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-

il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 32,7 mg, 0,10 mmol) y (S)-3-fluoro-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (48,4 mg, 0,266 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (68 µL, 0,501 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-30% de MeOH en EtOAc con 0,1-2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (23 mg, 47% de rendimiento) MS (apci) m/z=489,2 (M+H)

[001875] **Ejemplo 210**



[001876] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

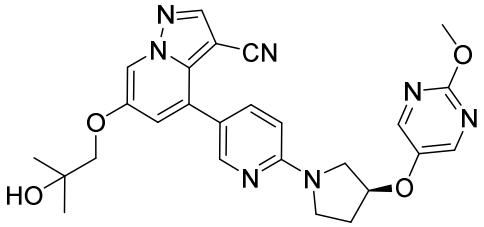
[001877] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil (S)-3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato.</u> A una mezcla de ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R14;** 301,6 mg, 1,137 mmol) y 5-metoxipiridin-3-ol (170,7 mg, 1,364 mmol) en DMF (11 mL), se agregó carbonato de potasio (314 mg, 2,273 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc lavado con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 334,7 mg, 1,137 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 239,1 (fragmento M- *t*-Bu).

[001878] Etapa 2: <u>Preparación de (S)-3-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina.</u> Una solución de ter-butil (S)-3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (334,7 mg, 1,137 mmol asumidos) en 2,5 mL de DCM se trató con TFA (2,5 mL, 32,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se

concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (59,4 mg, 26,9% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

[001879] Etapa 3: Preparación de ((S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 30 mg, 0,092 mmol) y (S)-3-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (59,4 mg, 0,306 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (62µL, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-30% de MeOH en EtOAc con 0,1-2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (32,6 mg, 71% de rendimiento) MS (apci) m/z=501,2 (M+H)

[001880] **Ejemplo 211**



[001881] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

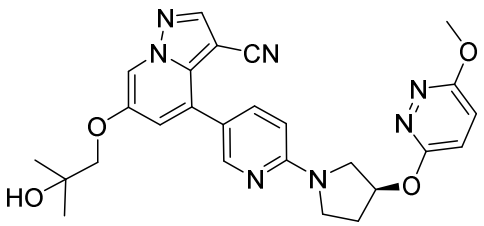
[001882] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R14;** 374,0 mg, 1,410 mmol) y 2-metoxipirimidin-5-ol (213,3 mg, 1,692 mmol) en DMF (14 mL), se agregó carbonato de potasio (390 mg, 2,819 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc lavado con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título

(rendimiento teórico asumido, 416,4 mg, 1,410 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 196,1 (M-Boc).

[001883] Etapa 2: Preparación de (S)-2-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)pirimidina. Una solución de ter-butil (S)-3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (416,4 mg, 1,410 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (61,7 mg, 20% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 196,1 (M+H).

[001884] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 31,7 mg, 0,097 mmol) y (S)-2-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)pirimidina (60,7 mg, 0,311 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (79µL, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La reacción se calentó hasta 100°C durante 60 horas. La reacción se calentó hasta 150°C durante 2 horas en un reactor de microondas. La reacción se calentó hasta 150°C durante 8 horas en un reactor de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,6 mg, 34% de rendimiento). MS (apci) m/z = 502,3 (M+H).

[001885] **Ejemplo 212**



[001886] (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridazin-3-

il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

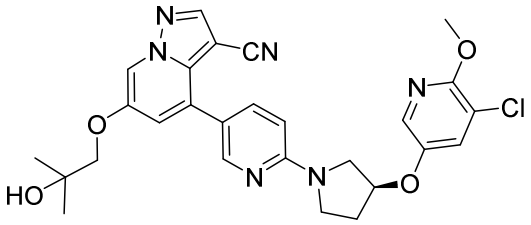
[001887] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de (S)-1-Boc-3-hidroxipirrolidina (83,9 mg, 0,448 mmol) 3-cloro-6-metoxipiridazina (77,7 mg, 0,538 mmol) en DMF (4,5 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 35,8 mg, 0,896 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a 80°C. Se agregó hidruro de sodio adicional (60% p/p, 35,8 mg, 0,896 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 132 mg, 0,448 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 295,1 (M+H).

[001888] Etapa 2: Preparación de (S)-3-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazina. Una solución de ter-butil (S)-3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (132 mg, 0,448 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (17,6 mg, 20,1% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3.

[001889] Etapa 3: Preparación de (S)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(3-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 22,4 mg, 0,069 mmol) y (S)-3-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazina (17,4 mg, 0,892 mmol) en DMA (3 mL), se agregó TEA (46µL, 0,343 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 h a 100°C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 h a 150°C en un reactor de microondas. La reacción se calentó durante 8 h más a 150°C en un reactor de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el

compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con NaHCO3(ac) saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (6,3 mg, 18,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

[001890] Ejemplo 213



[001891] (S)-4-(6-(3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

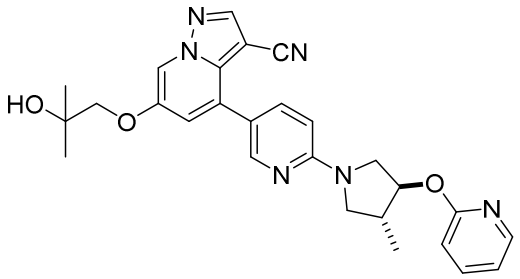
[001892] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de ter-butil (R)-3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario R14;** 602,2 mg, 2,27 mmol) y 3-cloro-5-hidroxi-2-metoxipiridina (301,8 mg, 1,891 mmol) en DMF (22 mL), se agregó carbonato de potasio (522,8 mg, 3,783 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc lavado con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 621,7 mg, 1,891 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 229,1 (M-Boc).

[001893] Etapa 2: Preparación de (S)-3-cloro-2-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (621,7 mg, 1,891 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (140,6 mg, 32,5% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 229,10 (M+H).

[001894] Etapa 3: Preparación de (S)-4-(6-(3-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 26,4 mg, 0,081 mmol) y (S)-3-cloro-2-metoxi-5-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (64,7 mg, 0,283 mmol) en DMA (1 mL), se agregó TEA (66 µL, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (27,2 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

[001895] Ejemplo 214



[001896] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((trans)-3-metil-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

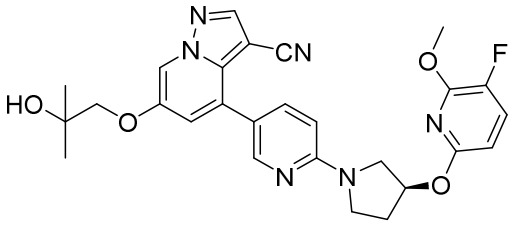
[001897] Etapa 1: Preparación de ter-butil (trans)-3-metil-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato. A una mezcla de ter-butil (trans)-3-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (303,8 mg, 1,509 mmol) y 2-fluoropiridina (259 µL, 3,019 mmol) en DMA (7,5 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 120,7 mg, 3,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 420 mg, 1,509 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 279,1 (M+H).

[001898] Etapa 2: Preparación de 2-(((trans)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridina. Una solución de ter-butil (trans)-3-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (420 mg, 1,509

mmol asumidos) en 3 mL de DCM se trató con TFA (3 mL, 39,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (178,6 mg, 66% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 179,1 (M+H).

[001899] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((trans)-3-metil-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 35 mg, 0,107 mmol) y 2-(((trans)-4-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridina (76,5 mg, 0,428 mmol) en DMA (1,1 mL), se agregó TEA (145µL, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_3$(ac) saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (38,2 mg, 73,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

[001900] **Ejemplo 215**



[001901] (S)-4-(6-(3-((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001902] Etapa 1: <u>Preparación de 3,6-difluoro-2-metoxipiridina.</u> A una solución de 2,3,6-trifluoropiridina (1,00 mL, 11,27 mmol) en MeOH (11 mL), se agregó metóxido de sodio (solución al 30% en MeOH, 2,5 mL), 13,5 mmol). La solución de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se

lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (257 mg, 16% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

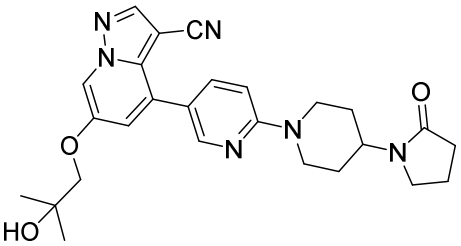
[001903] Etapa 2: Preparación de ter-butil (S)-3-((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato. Una solución de (S)-1-Boc-3-hidroxipirrolidina (255 mg, 1,362 mmol) en 13,6 mL de DMF se trató con 3,6-difluoro-2-metoxipiridina (256,9 mg, 1,77 mmol) y luego con hidruro de sodio (60% p/p, 163,4 mg, 4,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-40% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 425 mg, 1,362 mmol) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001904] Etapa 3: Preparación de (S)-3-fluoro-2-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil (S)-3-((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (425 mg, 1,362 mmol asumidos) en 3 mL de DCM se trató con TFA (3 mL, 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (222,2 mg, 77% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 213,1 (M+H).

[001905] Etapa 4: Preparación de (S)-4-(6-(3-((5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 35,2 mg, 0,108 mmol) en DMA (1,1 mL), se agregó (S)-3-fluoro-2-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (91,6 mg, 0,431 mmol), y luego TEA (145 µL, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se

purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con NaHCO3(ac) saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (44,8 mg, 80,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

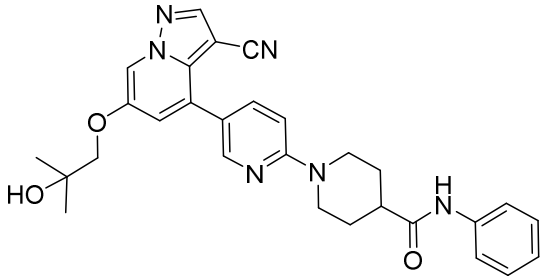
[001906] Ejemplo 216



[001907] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001908] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 29 mg, 0,09 mmol) y 1-(4-piperidinil)-2-pirrolidinona (30 mg, 0,18 mmol) en DMA (2 mL), se agregó TEA (61 µL, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó 1-(4-piperidinil)-2-pirrolidinona adicional (30 mg, 0,18 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (14,1 mg, 33% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[001909] **Ejemplo 217**



[001910] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenilpiperidin-4-carboxamida

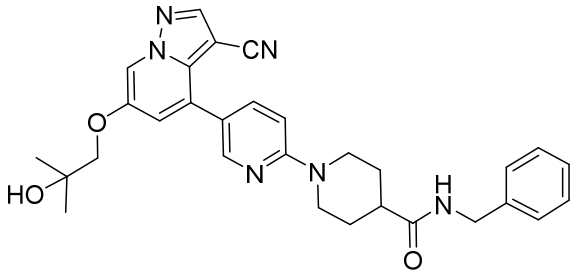
[001911] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato. Una mezcla de Boc-Inp-OH (253 mg, 1,10 mmol), HATU (504 mg, 1,33 mmol) y anilina (111 µL, 1,22 mmol) en DCM (11 mL) se trató con DIEA (385 µL, 2,21 mmol), y luego se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 338 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 205,1 (M-Boc).

[001912] Etapa 2: Preparación de N-fenilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (338 mg, 1,104 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (67 mg, 30% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 205,1 (M+H).

[001913] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-fenilpiperidin-4-carboxamida. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 28 mg, 0,09 mmol) y N-fenilpiperidin-4-carboxamida (66 mg, 0,32 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó TEA (59 µL, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó TEA adicional (59 µL, 0,43 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa

C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (21 mg, 47% de rendimiento). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

[001914] **Ejemplo 218**



[001915] N-bencil-1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida

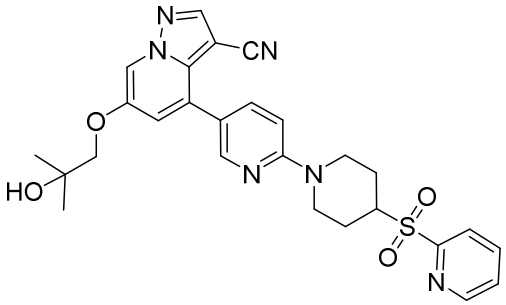
[001916] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(bencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato. Una mezcla de Boc-Inp-OH (250 mg, 1,09 mmol), HATU (498 mg, 1,31 mmol) y bencilamina (131 µL, 1,20 mmol) en DCM (11 mL) se trató con DIEA (380 µL, 2,18 mmol), y luego se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 347 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 219,1 (M-Boc).

[001917] Etapa 2: Preparación de N-bencilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-(bencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (347 mg, 1,09 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (33 mg, 14% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 219,2 (M+H).

[001918] Etapa 3: Preparación de N-bencil-1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 19 mg, 0,06 mmol) y N-bencilpiperidin-4-carboxamida

(33 mg, 0,15 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (40 µL, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó TEA adicional (40 µL, 0,29 mmol), y la reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (19 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[001919] **Ejemplo 219**



[001920] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001921] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(piridin-2-iltio)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-mercaptopiperidin-1-carboxilato (205 mg, 0,94 mmol) y 2-yodopiridina (263 mg, 1,28 mmol) en DMF (3,8 mL), se agregó carbonato de potasio (521 mg, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 70°C. La reacción se calentó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (106,2 mg, 361 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 295,2 (M+H).

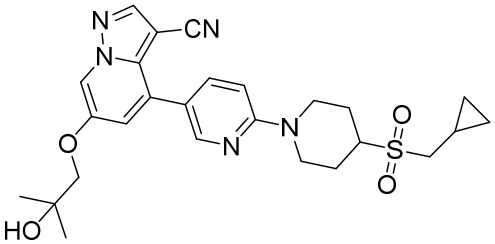
[001922] Etapa 2: Preparación de ter-butil 4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-carboxilato. Ter-butil 4-(piridin-2-iltio)piperidin-1-carboxilato (106 mg, 0,36 mmol) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (187 mg, 1,08 mmol) se combinaron en DCM (3,6 mL) a

0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 118 mg) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

[001923] Etapa 3: Preparación de 2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridina. Una solución de ter-butil 4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-carboxilato (118 mg, 0,36 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (47 mg, 57% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

[001924] Etapa 4: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 27 mg, 0,08 mmol) y 2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridina (57 mg, 0,25 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó TEA (57 µL, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó 60 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (20 mg, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

[001925] **Ejemplo 220**



[001926] 4-(6-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001927] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((ciclopropilmetil)tio)piperidin-1-

carboxilato. A una solución de ter-butil 4-mercaptopiperidin-1-carboxilato (222 mg, 1,02 mmol) y (bromometil)ciclopropano (184 mg, 1,36 mmol) en DMF (4 mL), se agregó carbonato de potasio (566 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó 60 h a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (256 mg, 92% de rendimiento) en suficiente pureza para la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81-3,77 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,48-2,47 (d, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,19-0,16 (m, 2H).

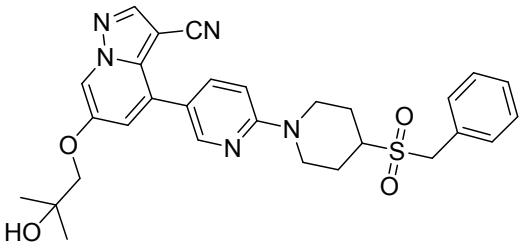
[001928] Etapa 2: Preparación de ter-butil 4-((ciclopropilmetil)sulfonil)piperidin-1-carboxilato. Ter-butil 4-((ciclopropilmetil)tio)piperidin-1-carboxilato (256 mg, 0,94 mmol) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (187 mg, 1,08 mmol) se combinaron en DCM (9,5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 286 mg) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 204,1 (M-Boc).

[001929] Etapa 3: Preparación de 4-((ciclopropilmetil)sulfonil)piperidina. Una solución de ter-butil 4-((ciclopropilmetil)sulfonil)piperidin-1-carboxilato (286 mg, 0,94 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 31% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

[001930] Etapa 4: Preparación de 4-(6-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 28,1 mg, 0,08 mmol) y de 4-((ciclopropilmetil)sulfonil)piperidina (53 mg, 0,26 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó TEA (44 µL, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó 60 h a 80°C. Después de

enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente), y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_3$(ac) saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (21 mg, 48% de rendimiento). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

[001931] Ejemplo 221



[001932] 4-(6-(4-(bencilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001933] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(benciltio)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-mercaptopiperidin-1-carboxilato (211 mg, 0,97 mmol) y bromuro de bencilo (200 mg, 1,17 mmol) en DMF (3,9 mL), se agregó carbonato de potasio (537 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó 60 h a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (290 mg, 97% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 208,1 (M-Boc).

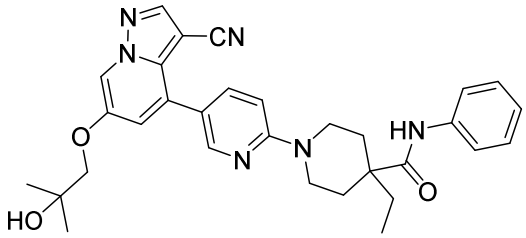
[001934] Etapa 2: Preparación de ter-butil 4-(bencilsulfonil)piperidin-1-carboxilato. Ter-butil 4-(benciltio)piperidin-1-carboxilato (290 mg, 0,94 mmol) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (489 mg, 1,08 mmol) se combinaron en DCM (9,5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 320 mg) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 240,1 (M-Boc).

[001935] Etapa 3: Preparación de 4-(bencilsulfonil)piperidina. Una solución de ter-butil 4-(bencilsulfonil)piperidin-1-carboxilato (320 mg, 0,94 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (138 mg, 61% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 240,1 (M+H).

[001936] Etapa 4: Preparación de 4-(6-(4-(bencilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 24 mg, 0,074 mmol) y de 4-(bencilsulfonil)piperidina (53 mg, 0,22 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó TEA (50 µL, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó 76 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_3$(ac) saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23 mg, 57% de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

[001937] **Ejemplo 222**



[001938] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida

[001939] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-etil-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato. Una mezcla de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico (270 mg, 1,05 mmol), HATU (478 mg, 1,26 mmol) y anilina (105 µL, 1,15 mmol) en DMF (3,9 mL) se trató con DIEA (365 µL, 2,1 mmol) y luego se agitó durante 60 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 348 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M-Boc).

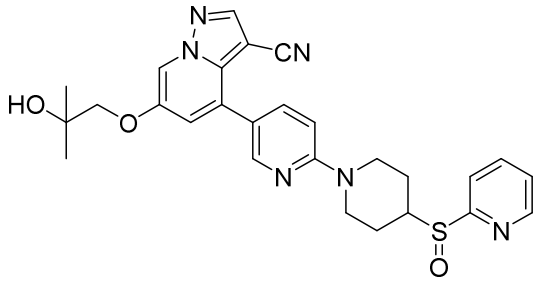
[001940] Etapa 2: Preparación de 4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-etil-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (348 mg, 1,05 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (162 mg, 67% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 233,1 (M+H).

[001941] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida.

A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 20 mg, 0,06 mmol) y 4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida (42 mg, 0,18 mmol) en DMA (0,24 mL), se agregó TEA (41 µL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de

TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar usando cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (27 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) m/z = 539,3 (M+H).

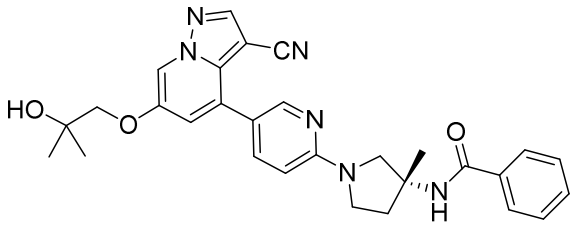
[001942] **Ejemplo 223**



[001943] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilsulfinil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001944] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iltio)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario** P54, 27 mg, 0,054 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (93 mg, 0,54 mmol) se combinaron en EtOH (270 µL). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (13,9 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 517,2 (M+H).

[001945] **Ejemplo 224**

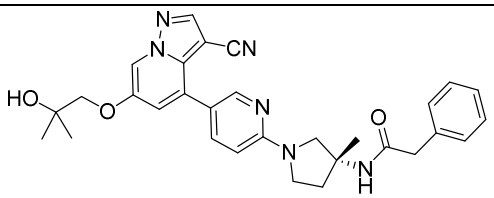
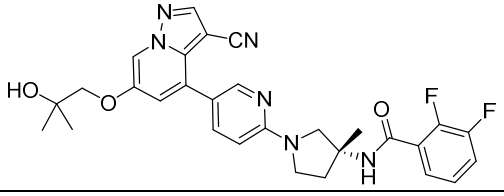
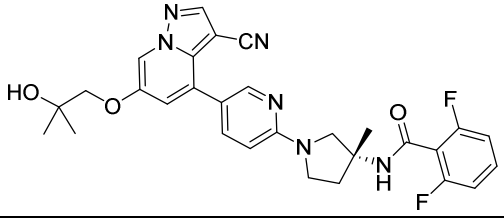


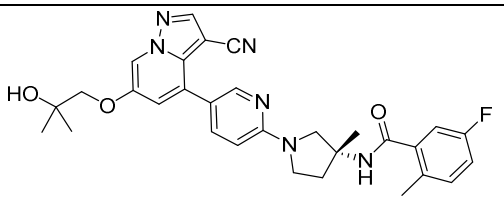
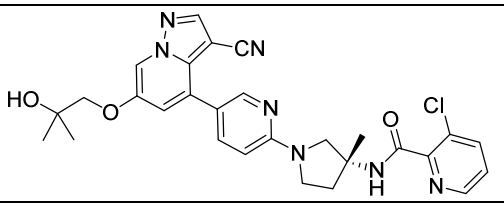
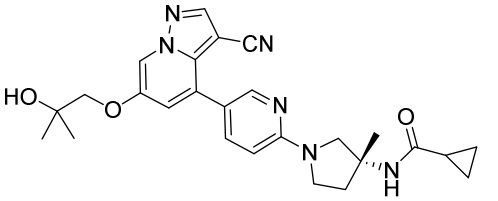
[001946] (R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)benzamida.

[001947] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-4-(6-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P49**; 40 mg, 0,098 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol) y ácido benzoico (24 mg, 0,20 mmol) en ACN (600 µL) se trató con DIEA (86 µL, 0,49 mmol), y luego se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (15 mg, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 511,3 (M+H).

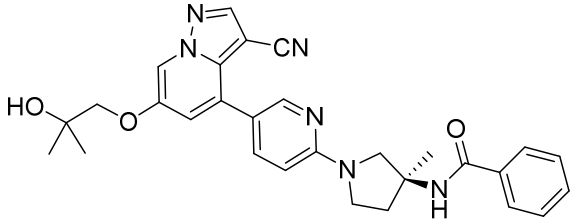
[001948] Los compuestos de la Tabla JJ se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 224**, reemplazando ácido benzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla JJ

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
225		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2-fenilacetamida	525,3 (M+H)
226		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2,3-difluorobenzamida	547,3 (M+H)
227		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2,6-difluorobenzamida	547,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
228		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	543,3 (M+H)
229		(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)picolinamida	546,3 (M+H)
230		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida	475,3 (M+H)

[001949] **Ejemplo 231**

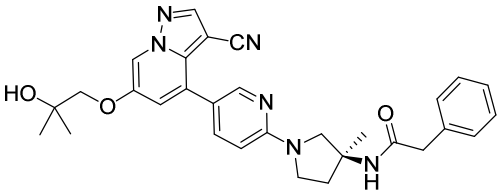
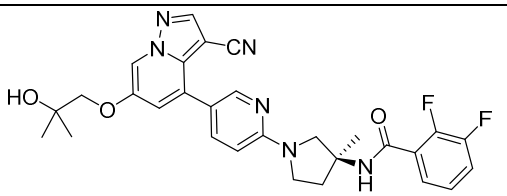
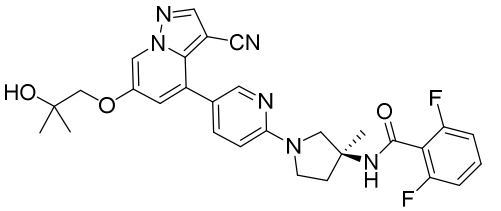
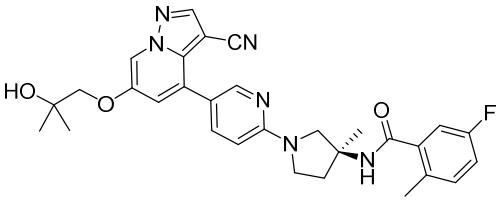
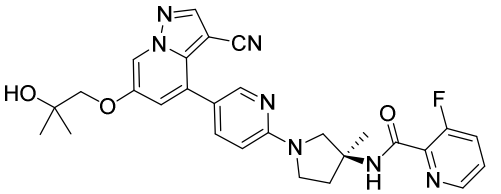
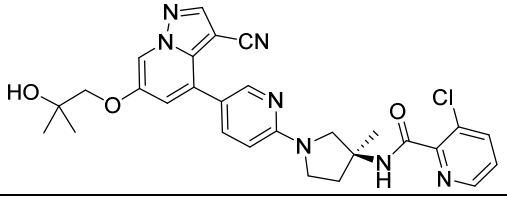


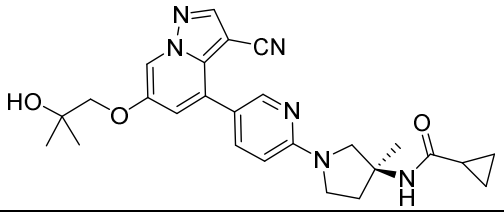
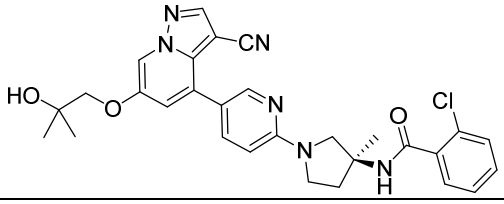
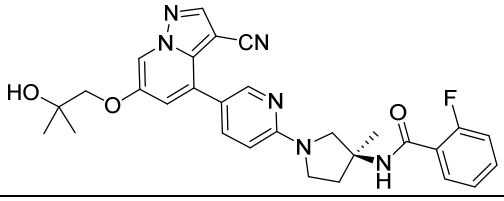
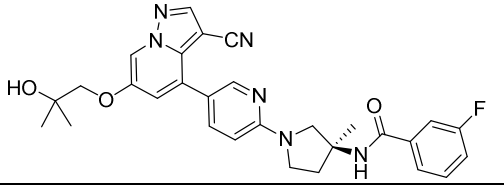
[001950] (S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)benzamida

[001951] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-4-(6-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P50**; 30 mg, 0,047 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol) y ácido benzoico (18 mg, 0,15 mmol) en ACN (600 µL) se trató con DIEA (64 µL, 0,37 mmol), y luego se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, 51% de rendimiento). MS (apci) m/z = 511,3 (M+H).

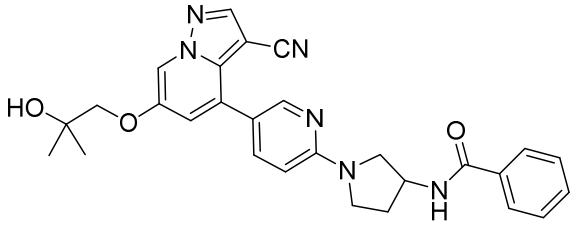
[001952] Los compuestos de la Tabla KK se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 231**, reemplazando ácido benzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla KK

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
232		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2-fenilacetamida	525,3 (M+H)
233		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2,3-difluorobenzamida	547,3 (M+H)
234		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2,6-difluorobenzamida	547,2 (M+H)
235		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	543,3 (M+H)
236		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-3-fluoropicolinamida	530,2 (M+H)
237		(S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)picolinamida	546,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
238		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)ciclopropancarboxamida	475,3 (M+H)
239		(S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)benzamida	545,2 (M+H)
240		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-2-fluorobenzamida	529,3 (M+H)
241		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metilpirrolidin-3-il)-3-fluorobenzamida	529,2 (M+H)

[001953] **Ejemplo 242**



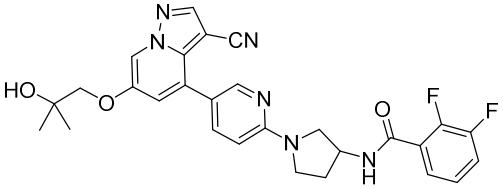
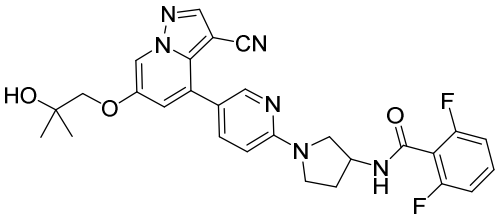
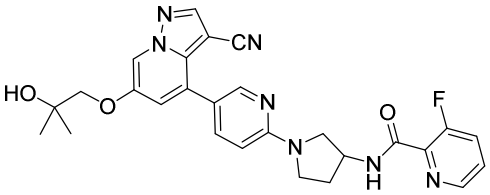
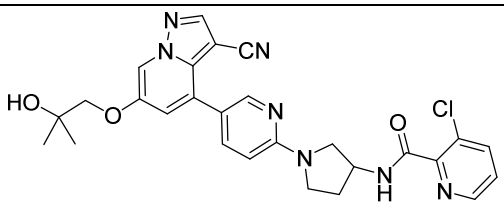
[001954] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)benzamida

[001955] Una mezcla de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P51**; 40 mg, 0,064 mmol), HATU (78 mg, 0,20 mmol) y ácido benzoico (25 mg, 0,20 mmol) en ACN (600 µL) se trató con DIEA (89 µL, 0,51 mmol), y luego se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal

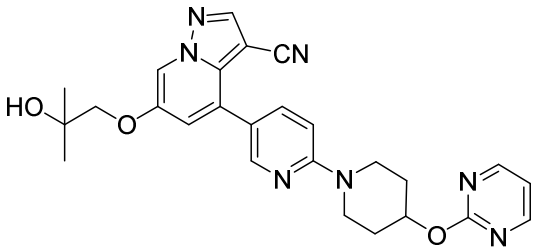
de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (15 mg, 47% de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[001956] Los compuestos de la Tabla LL se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 242**, reemplazando ácido benzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla LL

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
243		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-2,3-difluorobenzamida	533,2 (M+H)
244		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-2,6-difluorobenzamida	533,2 (M+H)
245		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-fluoropicolinamida	516,3 (M+H)
246		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)picolinamida	532,2 (M+H)

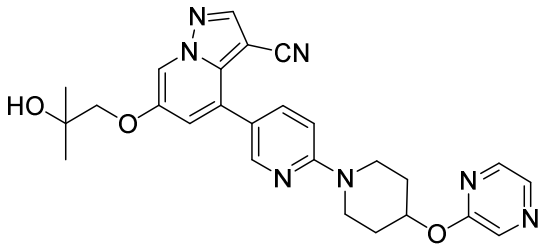
[001957] **Ejemplo 247**



[001958] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001959] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 40 mg, 0,123 mmol) en DMA (1,2 mL), se agregó 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina (242 mg, 0,135 mmol), y luego TEA (33,5µL, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se agitó durante la noche a 90°C. Luego se agregaron 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina (242 mg, 0,135 mmol) y TEA (33,5µL, 0,245 mmol), y la reacción se agitó durante 8 h a 110°C, y luego la temperatura de reacción se redujo hasta 90°C en donde se agitó durante 60 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía en sílice (40-99% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (20,8 mg, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

[001960] **Ejemplo 248**

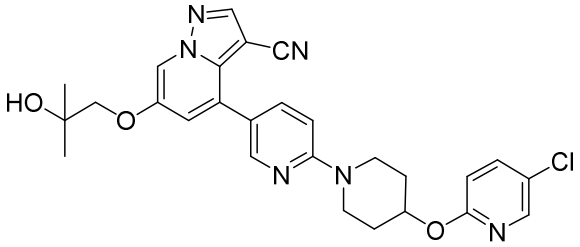


[001961] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(pirazin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001962] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,077 mmol) en DMA (38 mL), se agregó 2-(piperidin-4-iloxi)pirazina (13,7 mg, 0,077 mmol), y luego TEA (21 µL, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se agitó

durante 60 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y luego agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a suspender en 1 mL de DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice (40-99% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (12,3 mg, 33,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

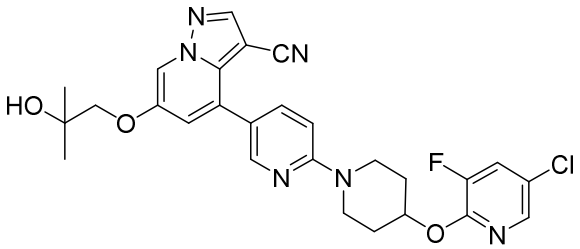
[001963] Ejemplo 249



[001964] 4-(6-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001965] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 51,1 mg, 0,157 mmol) en DMA (78 mL), se agregó 5-cloro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (40 mg, 0,188 mmol), y luego TEA (43 µL, 0,313 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y luego agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía en sílice (40-75% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (16,1 mg, 20% de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

[001966] Ejemplo 250



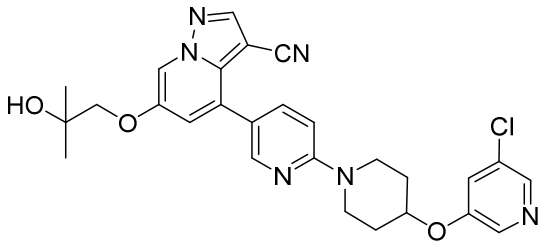
[001967] 4-(6-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001968] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato (135 mg, 0,67 mmol) en DMF (2,2 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 113 mg, 2,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se agregó 5-cloro-2,3-difluoropiridina (100 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y luego agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 222 mg, 0,671 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001969] Etapa 2: Preparación de 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (222 mg, 0,671 mmol asumidos) en 3,4 mL de DCM se trató con TFA (3,4 mL, 43,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM (1 mL). La solución se purificó mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (56 mg, 36% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z=231,1 (M+H).

[001970] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,77 mmol) y 5-cloro-3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (35 mg, 0,153 mmol) en DMA (0,4 mL), se agregó TEA (52 µL, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y luego agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (25-99% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (8,2 mg, 20% de rendimiento). MS (apci) m/z = 357,1 (M+H).

[001971] **Ejemplo 251**



[001972] 4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

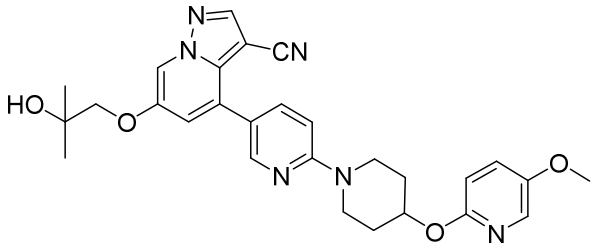
[001973] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. Una solución de 5-cloro-3-piridinol (1,018 g, 0,786 mmol) y ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (1,582 mg, 0,786 mmol) en THF se trató con PPh_3 (227 mg, 0,864 mmol), luego se roció con $Ar_{(g)}$ durante 5 min. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con DIAD (186 µL, 0,959 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 h a 70°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (246 mg, rendimiento cuantitativo asumido). MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

[001974] Etapa 2: Preparación de 3-cloro-5-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (264 mg, 0,844 mmol) en 4,2 mL de DCM se trató con TFA (4,2 mL, 54,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en MeOH, y luego se trató con HCl 4 N en dioxanos (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato, que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS (apci) m/z=213,1(M+H).

[001975] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 40 mg, 0,123 mmol) y 3-cloro-5-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato (35 mg, 0,123 mmol) en DMA (0,6 mL), se agregó TEA (84 µL, 0,613 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. La reacción se mantuvo a 90°C durante 60 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se

filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (8,1 mg, 13% de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,20 (M+H).

[001976] **Ejemplo 252**



[001977] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

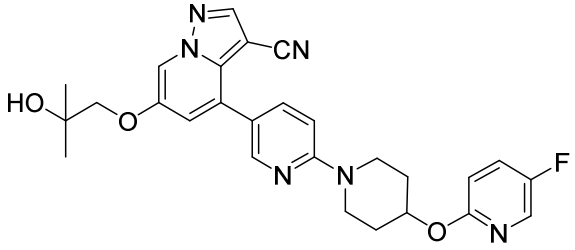
[001978] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (158 mg, 0,787 mmol) en DMF (2 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 38 mg, 0,944 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-fluoro-5-metoxipiridina (100 mg, 0,787 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se calentó hasta 70°C durante una noche más. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (316 mg, 1,574 mmol) e hidruro de sodio (60% p/p, 76 mg, 1,888 mmol) adicionales, y la reacción se agitó durante 60 h a 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM, y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (243 mg, rendimiento cuantitativo asumido). MS (apci) m/z = 253,1 (M-Bu^t).

[001979] Etapa 2: Preparación de 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (243 mg, 0,786 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en MeOH, y luego se trató

con HCl 4 N en dioxanos (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato (221 mg, 100% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

[001980] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,077 mmol) y 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato (43 mg, 0,153 mmol) en DMA (0,4 mL), se agregó TEA (52 µL, 0,383 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (4,3 mg, 11% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,30 (M+H). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,34 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,69-7,72 (m, 1 H), 7,20-7,24 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 5,20-5,26 (m, 1 H), 4,03-4,08 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 2,09-2,14 (m, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 1,82-1,89 (m, 2 H), 1,40 (s, 6 H).

[001981] Ejemplo 253



[001982] 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

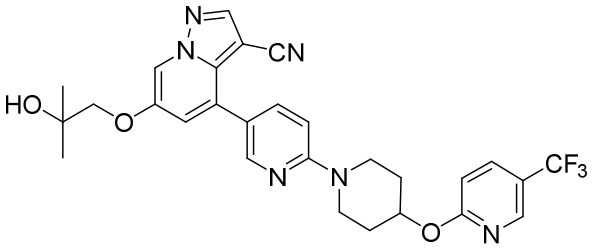
[001983] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (175 mg, 0,869

mmol) en DMF (2,9 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 41,7 mg, 1,043 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó 2,5-difluoropiridina (100 mg, 0,869 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se calentó hasta 70°C durante una noche más. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (316 mg, 1,574 mmol) e hidruro de sodio (60% p/p, 76 mg, 1,888 mmol) adicionales, y la reacción se agitó durante 4 h a 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM, y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (257,5 mg, rendimiento cuantitativo asumido). MS (apci) m/z = 197,10 (M-Boc).

[001984] Etapa 2: Preparación de 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (257,5 mg, 0,869 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con HCl 4 N en dioxanos (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato (202 mg, 100% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3 MS (apci) m/z = 197,10 (M+H).

[001985] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 35 mg, 0,107 mmol) y 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato (87 mg, 0,322 mmol) en DMA (0,4 mL), se agregó TEA (117 µL, 0,858 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (7,7 mg, 14% de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,20 (M+H).

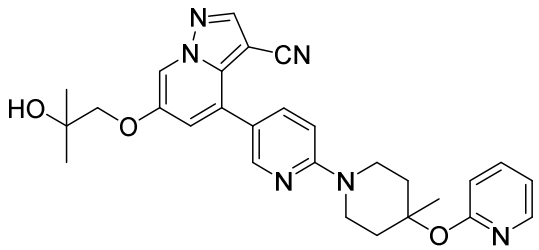
[001986] Ejemplo 254



[001987] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[001988] A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 35 mg, 0,107 mmol) y 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluorometil)piridina diclorhidrato (79 mg, 0,322 mmol) en DMA (0,4 mL), se agregó TEA (117 µL, 0,858 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (14,6 mg, 25% de rendimiento). MS (apci) m/z = 553,20 (M+H).

[001989] **Ejemplo 255**



[001990] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

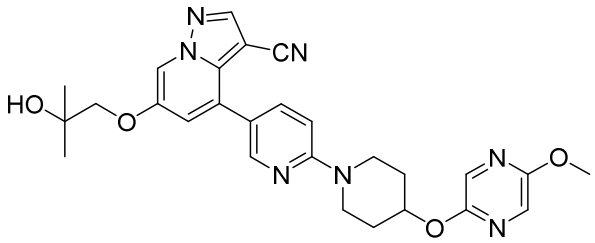
[001991] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (266 mg, 1,24 mmol) en DMF (2,6 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 91 mg, 2,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-fluoropiridina (100 mg, 1,03 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 70°C.

La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 301 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 293,3 (M+H).

[001992] Etapa 2: Preparación de 2-((4-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato (301 mg, 1,03 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en MeOH, y luego se trató con HCl 4 N en dioxanos (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato (221 mg, 100% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. ^{1}H NMR (400 MHz, *d*^{6}-DMSO) δ 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (s,3H).

[001993] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-metil-4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,077 mmol) y 2-((4-metilpiperidin-4-il)oxi)piridina diclorhidrato (44 mg, 0,17 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (84 µL, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (5,6 mg, 15% de rendimiento). (400 MHz, CDCl3) δ 8,32 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H). 7,13 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

[001994] **Ejemplo 256**



[001995] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

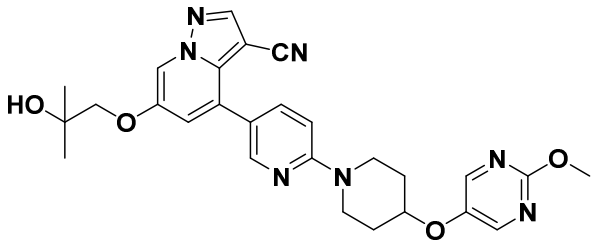
[001996] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (278 mg, 1,38 mmol) en DMF (1,7 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 61 mg, 1,52 mmol). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregó 2-cloro-5-metoxipirazina (100 mg, 0,692 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 95°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-40% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 214 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 210,1 (M-Boc).

[001997] Etapa 2: Preparación de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirazina diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (214 mg, 0,692 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en MeOH y se trató con HCl 4 N en dioxanos (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato (61,3 mg, 21,7% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[001998] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 32 mg, 0,098 mmol) y 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirazina diclorhidrato (61 mg, 0,216 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (107 µL, 0,784 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se

lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,7 mg, 33% de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,25 (M+H).

[001999] **Ejemplo 257**



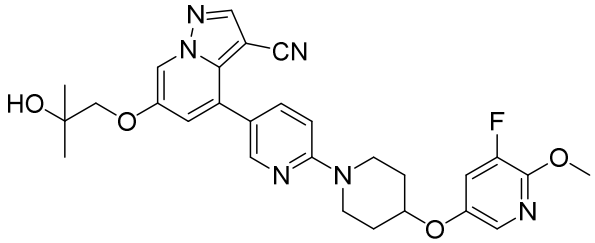
[002000] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002001] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato (222 mg, 0,793 mmol) y 2-metoxipirimidin-5-ol (100 mg, 0,793 mmol) en DMF (2 mL), se agregó carbonato de potasio (219 mg, 1,59 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 245 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 254,1 (M-*t*-bu).

[002002] Etapa 2: Preparación de 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirimidina diclorhidrato. Una solución de ter-butil 4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (245 mg, 0,793 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se trató con HCl 4 N en dioxanos (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato (166 mg, 74,2% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 210,2 (M+H).

[002003] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((2-metoxipirimidin-5-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 31 mg, 0,096 mmol) 2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)pirimidina diclorhidrato (81 mg, 0,287 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (105 µL, 0,765 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (9,6 mg, 20% de rendimiento).

[002004] **Ejemplo 258**



[002005] 4-(6-(4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

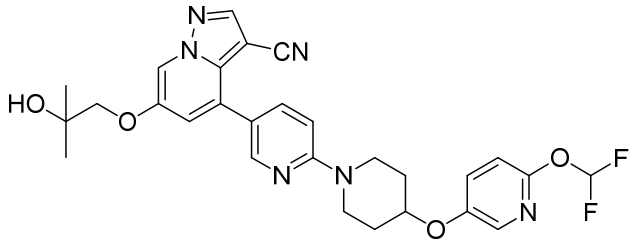
[002006] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato (197 mg, 0,706 mmol) y 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol (101 mg, 0,706 mmol) en DMF (1,8 mL), se agregó carbonato de potasio (195 mg, 1,41 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 60 h a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 230 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

[002007] Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina.

Una solución de ter-butil 4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (230 mg, 0,706 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (86 mg, 54% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 227,10 (M+H).

[002008] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 33 mg, 0,102 mmol) y 3-fluoro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (86 mg, 0,380 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (97 µL, 0,712 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (36 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 533,20 (M+H).

[002009] **Ejemplo 259**



[002010] 4-(6-(4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

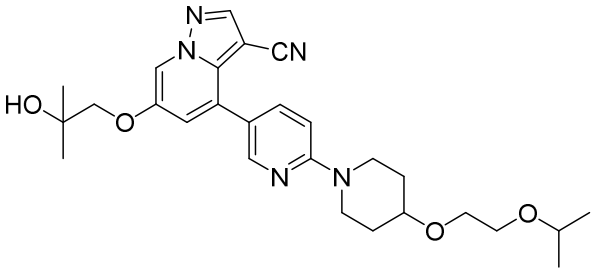
[002011] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil 4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.</u> A una solución de ter-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato (133 mg, 0,475 mmol) y 6-(difluorometoxi)piridin-3-ol (76,5 mg, 0,475

mmol) en DMF (1,2 mL), se agregó carbonato de potasio (197 mg, 1,42 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 164 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 245,10 (M-Boc).

[002012] Etapa 2: Preparación de 2-(difluorometoxi)-5-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (164 mg, 0,706 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (61 mg, 53% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 245,10 (M+H).

[002013] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 31 mg, 0,095 mmol) y 2-(difluorometoxi)-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (61 mg, 0,25 mmol) en DMA (0,32 mL), se agregó TEA (65 µL, 0,477 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (21 mg, 41% de rendimiento). MS (apci) m/z = 551,20 (M+H).

[002014] **Ejemplo 260**

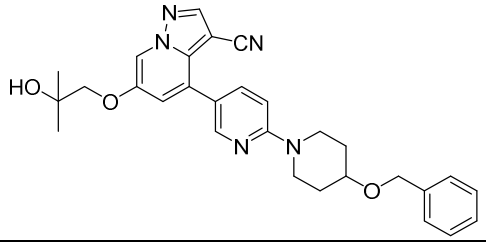
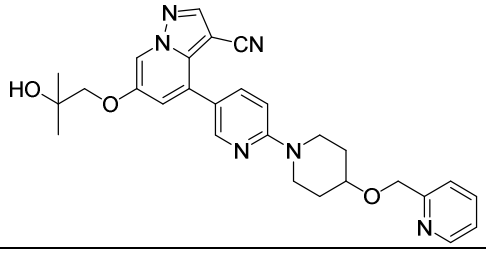
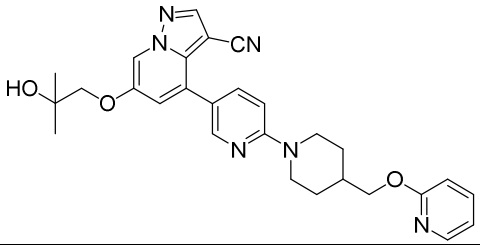


[002015] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(2-isopropoxietoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

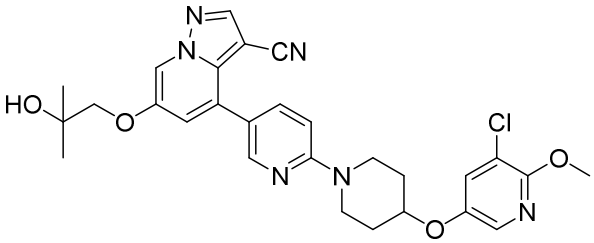
[002016] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 35 mg, 0,106 mmol) y 4-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]piperidina HCl (71 mg, 0,319 mmol) en DMA (0,35 mL), se agregó TEA (102 µL, 0,744 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (52,5 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 494,20 (M+H).

[002017] Los compuestos de la Tabla MM se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 260**, reemplazando 4-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]piperidina HCl por el nucleófilo de piperidina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla MM

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
261		4-(6-(4-(benciloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,20 (M+H)
262		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,20 (M+H)
263		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,20 (M+H)

[002018] **Ejemplo 264**



[002019] 4-(6-(4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

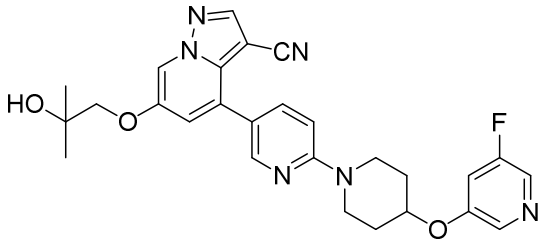
[002020] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato (186 mg, 0,664 mmol) y 5-cloro-6-metoxipiridin-3-ol (106 mg, 0,664 mmol) en DMF (1,7 mL), se agregó carbonato de potasio (275mg, 1,99 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al

vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 228 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 243,10 (M-Boc).

[002021] Etapa 2: Preparación de 3-cloro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (228 mg, 0,664 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (65 mg, 40% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 243,10 (M+H).

[002022] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 26 mg, 0,079 mmol) y 3-cloro-2-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (82 mg, 0,338 mmol) en DMA (0,26 mL), se agregó TEA (76 µL, 0,553 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, 28% de rendimiento). MS (apci) m/z = 549,15 (M+H).

[002023] **Ejemplo 265**



[002024] 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

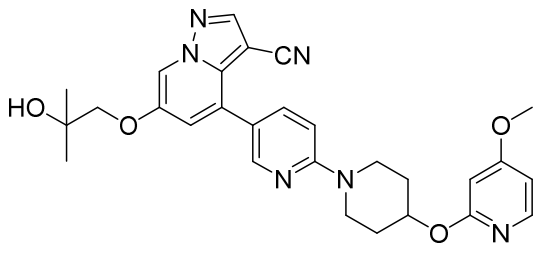
[002025] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato (257 mg, 0,920 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxipiridina (104 mg, 0,920 mmol) en DMF (2,3 mL),

se agregó carbonato de potasio (381 mg, 2,76 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 273 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 297,2 (M+H).

[002026] Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (273 mg, 0,920 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (89 mg, 49% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 197,10 (M+H).

[002027] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25,5 mg, 0,078 mmol) y 3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)piridina (15,3 mg, 0,781 mmol) en DMA (0,26 mL), se agregó TEA (75 µL, 0,547 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, 31% de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,25 (M+H).

[002028] Ejemplo 266



[002029] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

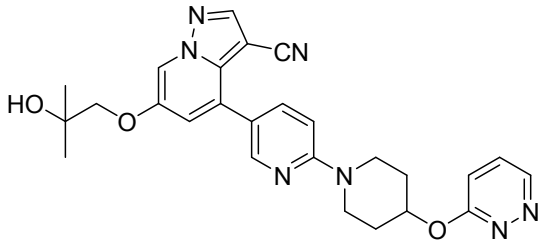
[002030] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (146 mg, 0,725 mmol) en DMF (2,4 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 37,7 mg, 0,943 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-cloro-4-metoxipiridina (104 mg, 0,725 mmol), y la reacción se agitó durante 92 h a 95°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 224 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

[002031] Etapa 2: Preparación de 4-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (224 mg, 0,725 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM, y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (54 mg, 36% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 209,1 (M+H).

[002032] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,077 mmol) y 4-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (16 mg, 0,077mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (73 µL, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con

$NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16,7 mg, 33% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,20 (M+H).

[002033] **Ejemplo 267**



[002034] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

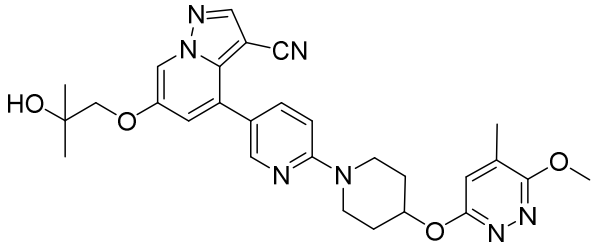
[002035] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (140 mg, 0,696 mmol) en DMF (2,3 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 56 mg, 1,39 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-cloropiridazina (159 mg, 1,39 mmol), y la reacción se agitó durante 3 h a 95°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 194 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 280,2 (M+H).

[002036] Etapa 2: Preparación de 3-(piperidin-4-iloxi)piridazina. Una solución de ter-butil 4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato (194 mg, 0,696 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM, y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (111 mg, 89% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 180,1 (M+H).

[002037] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridazin-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 28 mg, 0,086 mmol) y 3-(piperidin-4-iloxi)piridazina (46 mg, 0,257

mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (82 µL, 0,601 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23,5 mg, 56% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,20 (M+H).

[002038] Ejemplo 268



[002039] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

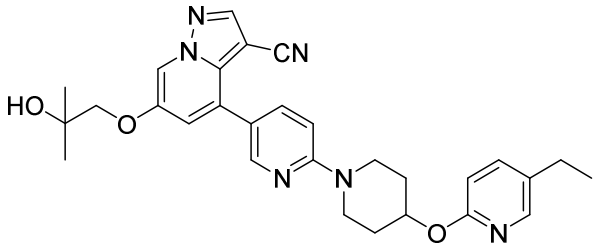
[002040] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((6-metoxi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (761 mg, 3,78 mmol) en DMF (7,9 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 164 mg, 4,10 mmol). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 6-cloro-3-metoxi-4-metilpiridazina (500 mg, 3,15 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 95°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 1,019 g) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).

[002041] Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-4-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina. Una solución de ter-butil 4-((6-metoxi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato

(1,019 g, 3,15 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM, y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (70 mg, 10% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 224,15 (M+H).

[002042] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metoxi-5-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 51 mg, 0,156 mmol) y 3-metoxi-4-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (70 mg, 0,314 mmol) en DMA (0,8 mL), se agregó TEA (150 µL, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó 40 h a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (26,5 mg, 32% de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,30 (M+H).

[002043] **Ejemplo 269**



[002044] 4-(6-(4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002045] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (1,42 g,

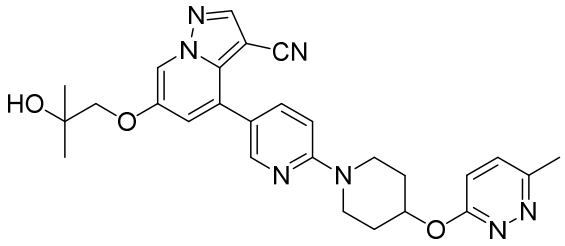
7,06 mmol) en DMF (11,8 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 311 mg, 7,77mmol). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-cloro-5-etilpiridina (1,00 g, 3,15 mmol), y la reacción se agitó durante 48 h a 90°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (1,42 g, 7,06 mmol) e hidruro de sodio (60% p/p, 311 mg, 7,77 mmol) adicionales. La reacción se agitó durante 60 h a 90°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (1,42 g, 7,06 mmol) e hidruro de sodio (60% p/p, 311 mg, 7,77 mmol) adicionales. La reacción se agitó durante 4 h a 90°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM, y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice (5-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 2,163g) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 307,2 (M+H).

[002046] Etapa 2: Preparación de 5-etil-2-(piperidin-4-iloxi)piridina. Una solución de ter-butil 4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (2,163 g, 7,06 mmol asumidos) en 5 mL de DCM se trató con TFA (10 mL, 130 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM, y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (835 mg, 57% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 207,20 (M+H).

[002047] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((5-etilpiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25 mg, 0,077 mmol) y 5-etil-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (55 mg, 0,27 mmol) en DMA (0,8 mL), se agregó TEA (73 µL, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó 40 h a 95°C. Después de enfriarse hasta 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. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó

directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (6,7 mg, 17% de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,30 (M+H).

[002048] **Ejemplo 270**



[002049] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

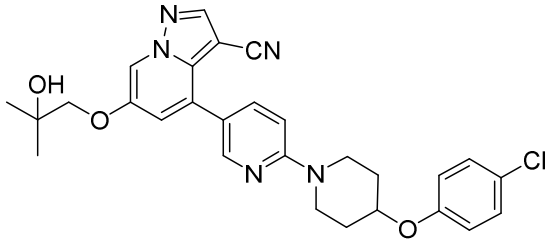
[002050] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (313 mg, 1,56 mmol) en DMF (1,94 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 68,4 mg, 1,71mmol). La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 3-cloro-6-metilpiridazina (100 mg, 0,778 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 95°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 228 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 294,20 (M+H).

[002051] Etapa 2: 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina. Una solución de ter-butil 4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (228 mg, 0,778 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en DCM, y la solución se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (104 mg, 69% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 194,1 (M+H).

[002052] Etapa 3: Preparación de 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una

mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 32mg, 0,098 mmol) y 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (57 mg, 0,29 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregó TEA (67 µL, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (25 mg, 51% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,20 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H). 7,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

[002053] Ejemplo 271

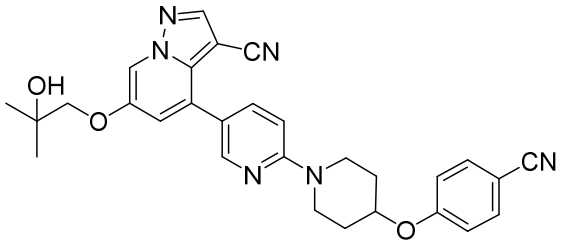


[002054] 4-(6-(4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002055] A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 25,5 mg, 0,078 mmol) y 4-(4-clorofenoxi)piperidina clorhidrato (38,8 mg, 0,156 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó TEA (33 µL, 0,234 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con

DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (28 mg, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

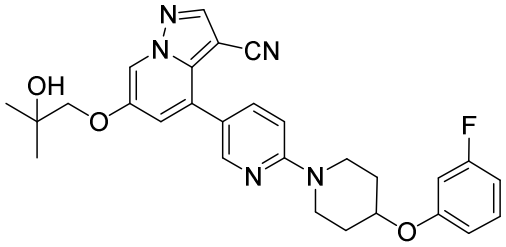
[002056] Ejemplo 272



[002057] 4-(6-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002058] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 271**, reemplazando 4-(4-clorofenoxi)piperidina clorhidrato por 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo. MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

[002059] Ejemplo 273

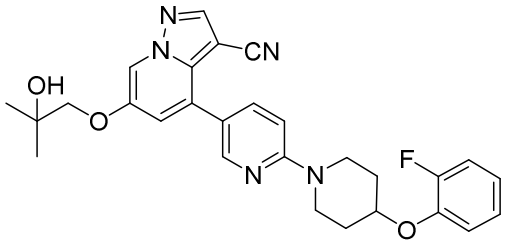


[002060] 4-(6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002061] A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 28 mg, 0,085 mmol) y 4-(3-fluorofenoxi)piperidina clorhidrato (39 mg, 0,170 mmol) en DMA (0,6 mL), se agregó TEA (47 µL, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del

título (25,5 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

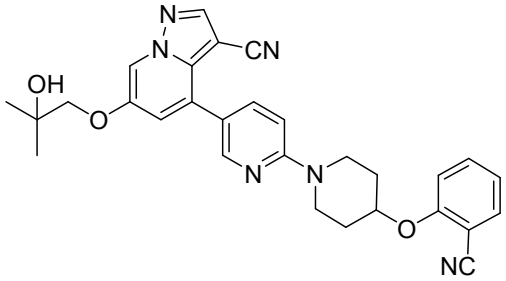
[002062] **Ejemplo 274**



[002063] 4-(6-(4-(2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002064] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis de **Ejemplo 273**, reemplazando 4-(3-fluorofenoxi)piperidina clorhidrato por 4-(2-fluorofenoxi)piperidina. MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

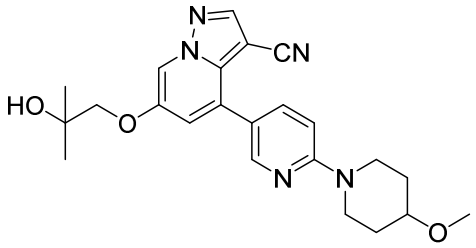
[002065] **Ejemplo 275**



[002066] 4-(6-(4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002067] A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 27 mg, 0,083 mmol) y 2-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (34 mg, 0,166 mmol) en DMA (0,42 mL), se agregó TEA (70 µL, 0,498mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23 mg, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

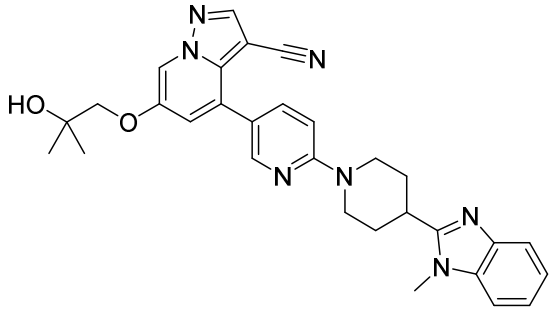
[002068] **Ejemplo 276**



[002069] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002070] A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 26,1 mg, 0,08 mmol) en DMA (1 mL), se agregó 4-metoxi-piperidina (9,7 mg, 0,084 mmol), y luego TEA (54 µL, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó 4-metoxipiperidina adicional (5 mg, 0,04 mmol). Después de enfriarse hasta 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. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-50% de acetona en DCM como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y se volvieron a purificar mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23 mg, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 422,2 (M+H).

[002071] **Ejemplo 277**

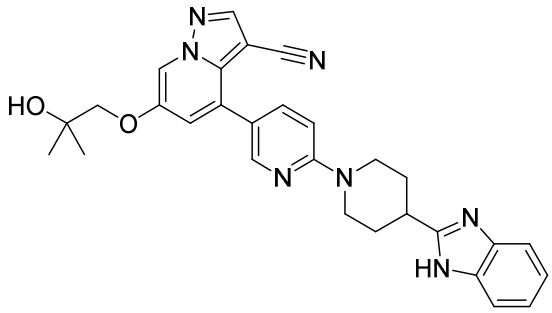


[002072] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-

il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002073] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 50 mg, 0,15 mmol) y 1-metil-2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol diclorhidrato (66 mg, 0,23 mmol) y DIEA (133µL, 0,77 mmol) se combinó en DMSO (306 µL). La mezcla de reacción se agitó 72 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-45% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (38 mg, 47% de rendimiento). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

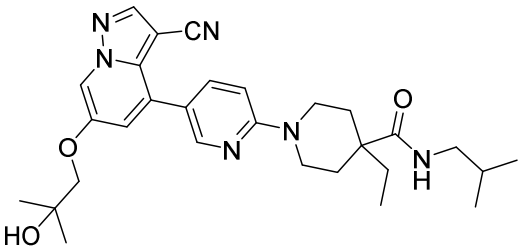
[002074] **Ejemplo 278**



[002075] 4-(6-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002076] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 277**, reemplazando 1-metil-2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol diclorhidrato por 2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol. MS (apci) m/z = 508,2 (M+H).

[002077] **Ejemplo 279**



[002078] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

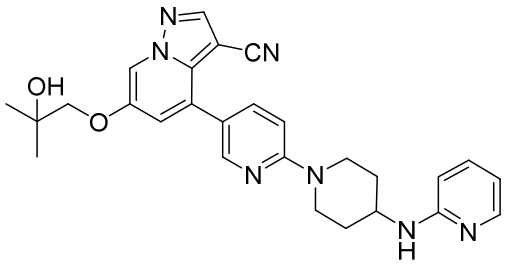
[002079] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil 4-etil-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato.</u> Una mezcla de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-4-etilpiperidin-4-carboxílico (260 mg, 1,01 mmol), HATU (461 mg, 1,21 mmol) y 2-metilpropan-1-amina (81 mg, 1,11 mmol) en DMF (4 mL) se trató con DIEA (352 µL, 2,0 mmol), y luego se agitó

durante 60 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-95% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 316 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 256,2 (M-Bu^t).

[002080] Etapa 2: Preparación de 4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-etil-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (316 mg, 1,01 mmol asumidos) en 2 mL de DCM se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se diluyó con 4:1 DCM: IPA y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (101 mg, 84% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 213,2 (M+H).

[002081] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 20 mg, 0,06 mmol) y 4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida (42 mg, 0,18 mmol) en DMA (0,25 mL), se agregó TEA (41 µL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 14 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en sílice (0-30% de MeOH en DCM con 0-2% de NH4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (21 mg, 65% de rendimiento) MS (apci) m/z=519,3 (M+H).

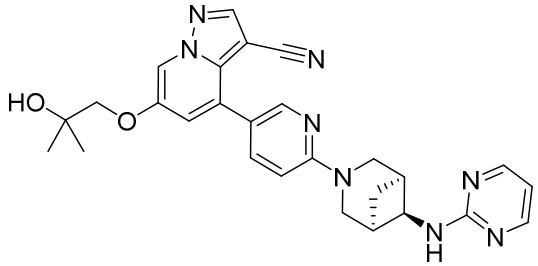
[002082] **Ejemplo 280**



[002083] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002084] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 38 mg, 0,117 mmol) N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (42 mg, 0,235 mmol) en DMA (0,78 mL), se agregó TEA (98 µL, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (11 mg, 20% de rendimiento) MS (apci) m/z= 484,2 (M+H).

[002085] **Ejemplo 281**



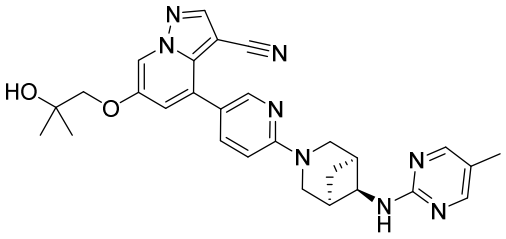
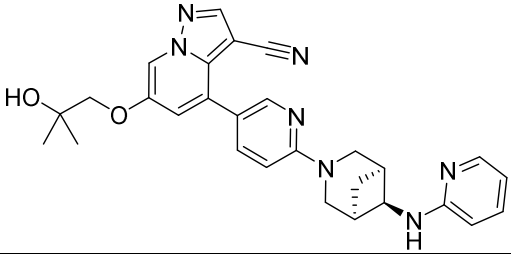
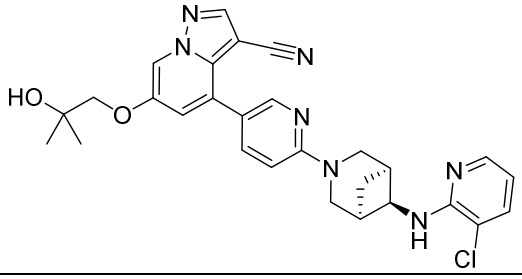
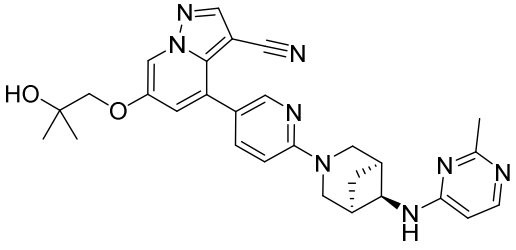
[002086] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-(pirimidin-2-ilamino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.

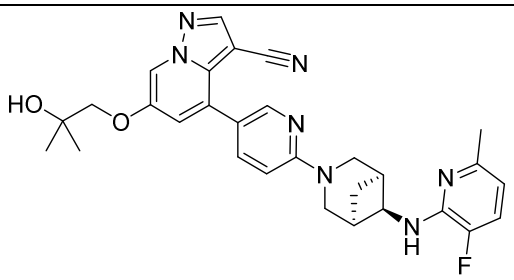
[002087] A una mezcla de 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P63**; 25 mg, 0,051 mmol) y 2-cloropirimidina (8,7 mg, 0,076 mmol) en DMSO (102 µL), se agregó DIEA (44 µL, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó

60 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-40% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (9,5 mg, 38% de rendimiento) MS (apci) m/z= 497,25 (M+H).

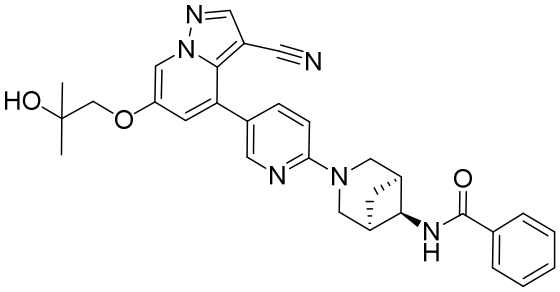
[002088] Los compuestos de la Tabla NN se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 281**, reemplazando 2-cloropirimidina por el heterociclo halogenado adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla NN

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
282		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-((5-metilpirimidin-2-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,2 (M+H)
283		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-(piridin-2-ilamino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	496,1 (M+H)
284		4-(6-((1R,5S,6r)-6-((3-cloropiridin-2-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	530,1 (M+H)
285		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-((2-metilpirimidin-4-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	511,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
286		4-(6-((1R,5S,6r)-6-((3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	475,2 (M+H) 497,1 (M+Na)

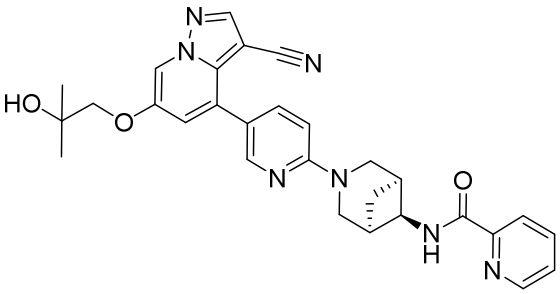
[002089] **Ejemplo 287**



[002090] N-((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)benzamida

[002091] Una mezcla de 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P63;** 25 mg, 0,051 mmol), HATU (21 mg, 0,056 mmol) y ácido benzoico (7 mg, 0,061 mmol) en DMSO (254 µL) se trató con DIEA (44 µL, 0,254 mmol), y luego se agitó durante 2 min a temperatura ambiente. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-50% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (22,8 mg, 86% de rendimiento) MS (apci) m/z= 523,2 (M+H), 545,2 (M+Na).

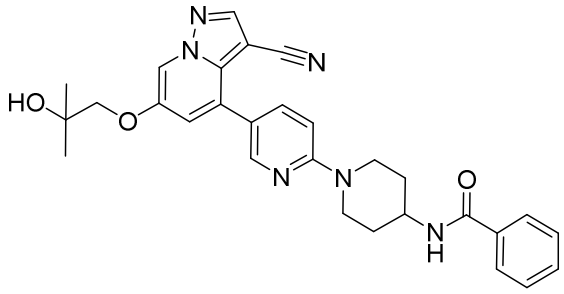
[002092] **Ejemplo 288**



[002093] N-((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)picolinamida

[002094] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 287**, reemplazando ácido benzoico por ácido picolínico. MS m/z = 524,2 (M+H), 546,2 (M+Na)

[002095] **Ejemplo 289**

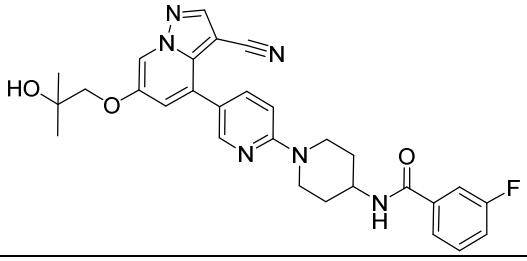
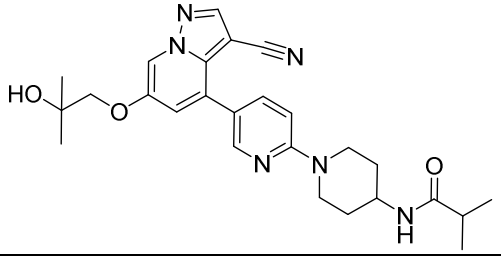
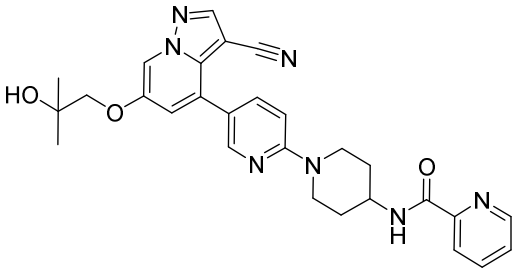
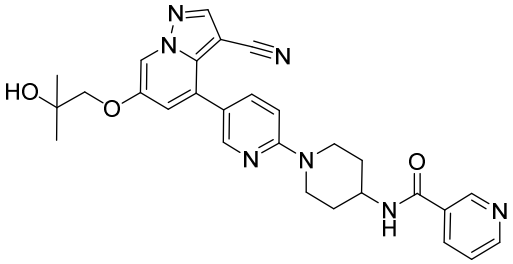


[002096] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)benzamida

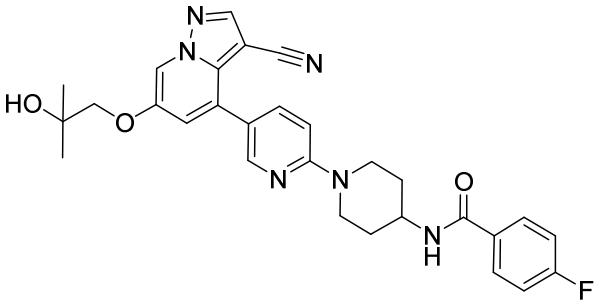
[002097] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P64;** 20 mg, 0,049 mmol), HATU (21 mg, 0,054 mmol) y ácido benzoico (9 mg, 0,24 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató con DIEA (43 µL, 0,054 mmol), y luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (43,7 mg, 49,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 511,20 (M+H).

[002098] Los compuestos de la Tabla OO se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 289**, reemplazando ácido benzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla OO

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
290		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-fluorobenzamida	529,20 (M+H)
291		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)isobutiramida	477,20 (M+H)
292		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)picolinamida	512,20 (M+H)
293		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)nicotinamida	512,20 (M+H)

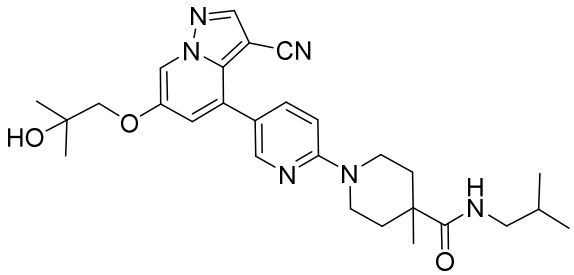
[002099] **Ejemplo 294**



[002100] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-4-fluorobenzamida

[002101] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P64;** 20 mg, 0,049 mmol), HATU (21 mg, 0,054 mmol) y ácido 4-fluorobenzoico (69 mg, 0,049 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató con DIEA (43 µL, 0,049 mmol), y luego se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 60:40 ACN:agua que contenía 2% de TFA. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 529,20 (M+H).

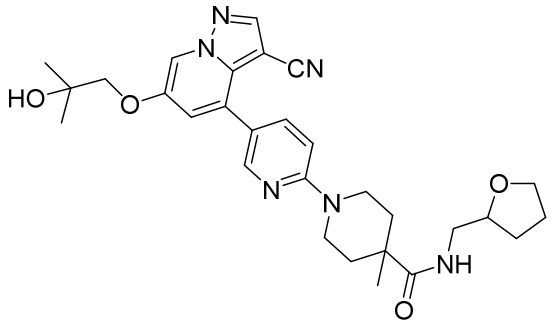
[002102] **Ejemplo 295**



[002103] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-metilpiperidin-4-carboxamida

[002104] Una mezcla de ácido 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (**Intermediario P65;** 30 mg, 0,067 mmol), HATU (31 mg, 0,080 mmol) e isobutilamina (6 mg, 0,08 mmol) en DCM (133 µL) se trató con DIEA (35 µL, 0,2 mmol), y luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (12 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[002105] **Ejemplo 296**

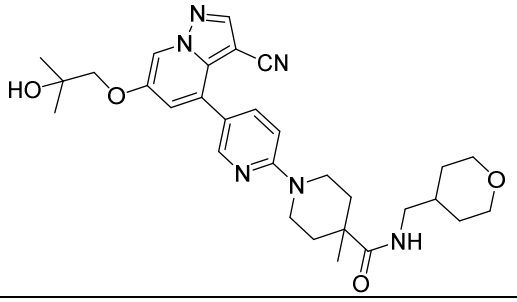
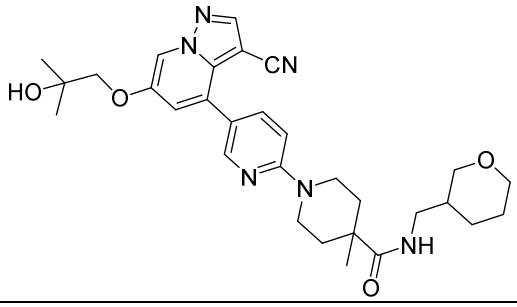


[002106] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida

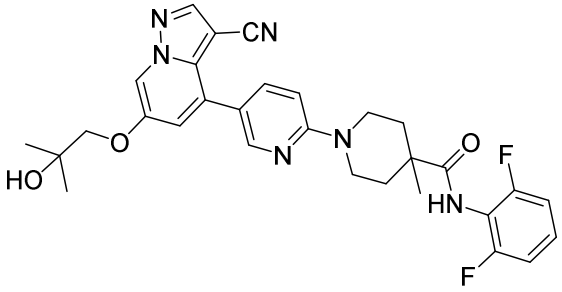
[002107] Una mezcla de ácido 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (**Intermediario P65;** 30 mg, 0,067 mmol), HATU (30 mg, 0,080 mmol) y (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (7 mg, 0,067 mmol) en DCM (133 µL) se trató con DIEA (35 µL, 0,20 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (24 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 533,3 (M+H).

[002108] Los compuestos de la Tabla PP se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 296**, reemplazando (tetrahidrofuran-2-il)metanamina por la amina adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla PP

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
297		1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-carboxamida	547,3 (M+H)
298		1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida	547,3 (M+H)

[002109] **Ejemplo 299**



[002110] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida

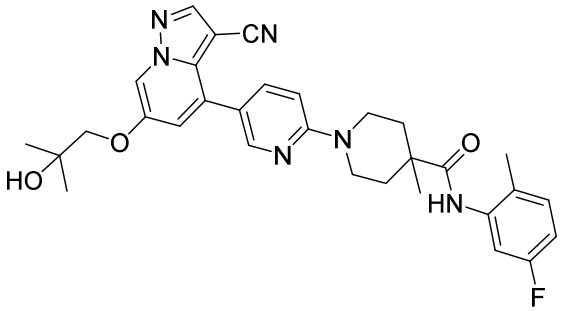
[002111] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato. Una solución de 2,6-difluoroanilina (226,2 µL, 2,24 mmol) en tolueno (9,0 mL) se trató con trimetilaluminio (1,1 mL, 2,24 mmol), se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego, la solución se trató con etil N-Boc-4-metilpiperidin-4-carboxilato (506 mg, 1,86 mmol) y luego se agitó durante 16 h a 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con tartrato de NaK 0,5 M y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del

título (211 mg, 32% de rendimiento) MS (apci) m/z= 343,2 (M-H).

[002112] Etapa 2: Preparación de N-(2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-((2,6-difluorofenil)carbamoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato (211 mg, 0,60 mmol) en 20 µL de DCM se trató con TFA (20 µL, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (107 mg, 71% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 255,1 (M+H).

[002113] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 46 mg, 0,14 mmol) y N-(2,6-difluorofenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida (108 mg, 0,46 mmol) en DMSO (0,564 mL), se agregó DIEA (74 µL, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 63% de rendimiento) MS (apci) m/z=561,3 (M+H).

[002114] **Ejemplo 300**



[002115] 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida

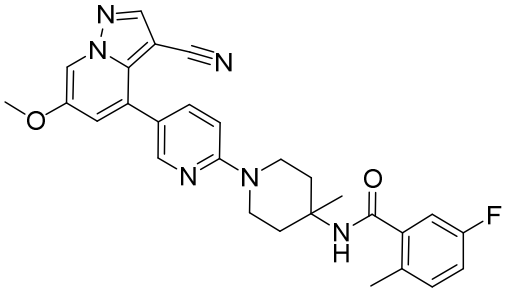
[002116] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato. Una solución de 5-fluoro-2-metilanilina (586 mg, 4,68 mmol) en tolueno (12,0 mL) se trató con trimetilaluminio (2,3 mL, 4,68 mmol), se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego, la solución se trató con 1-(ter-butil) 4-etil 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato (635 mg, 2,341 mmol), y luego se agitó durante 16 h a 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con NaK Tartrato 0,5 M y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (266 mg, 32% de rendimiento) MS (apci) m/z= 349,2 (M-H).

[002117] Etapa 2: Preparación de N-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-((5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato (211 mg, 0,60 mmol) en 25 µL de DCM se trató con TFA (25 µL, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (127 mg, 64% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 251,1 (M+H).

[002118] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 55 mg, 0,17 mmol) y N-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida (127 mg, 0,51 mmol) en DMSO (12 µL), se agregó DIEA (88 µL, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo

con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (48 mg, 51% de rendimiento) MS (apci) m/z=557,3 (M+H).

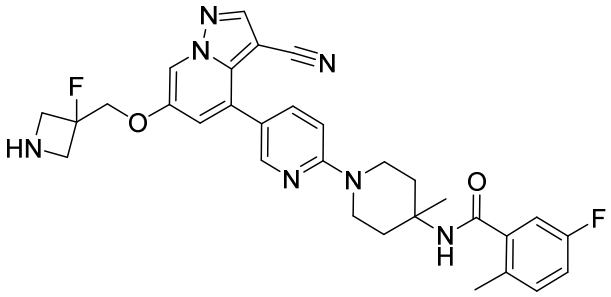
[002119] **Ejemplo 301**



[002120] N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002121] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**P68,** 30 mg, 0,619 mmol) en DMF (0,6 mL), se agregó carbonato de potasio (26 mg, 0,186 mmol), y luego yodometano (6 µL, 0,09 mmol) y se agitó durante 1 h a 60°C. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, y se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM (2 mL) y se purificó mediante cromatografía en sílice, 10-90% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (9 mg, 29% de rendimiento) MS (apci) m/z=499,2 (M+H).

[002122] **Ejemplo 302**



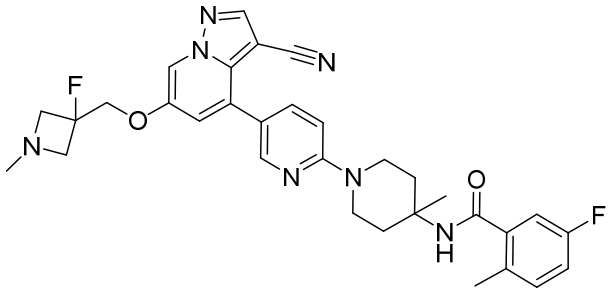
[002123] N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002124] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. A una mezcla de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario**

P68; 47 mg, 0,097 mmol) y ter-butil 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (39 mg, 0,146 mmol), se agregó carbonato de cesio (126 mg, 0,388 mmol) en DMA (1 mL) y se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice 25-50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (62 mg, 95% de rendimiento) MS (apci) m/z=672,3 (M+H).

[002125] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (62 mg, 0,09 mmol) en DCM (4 mL) se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se lavaron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. (42 mg, 80% de rendimiento) MS (apci) m/z=572,3 (M+H).

[002126] **Ejemplo 303**

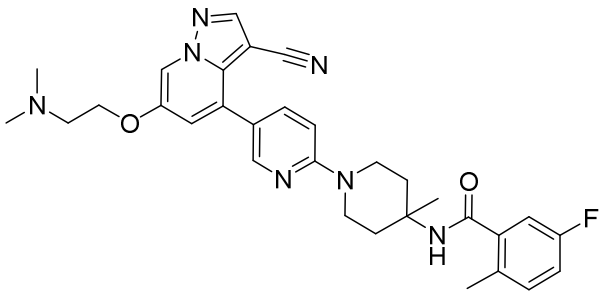


[002127] N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002128] Una mezcla de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (Ejemplo 302; 30 mg, 0,053 mmol), formaldehído (20 µL, 0,26 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (56 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DMA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con

EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se lavaron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron luego en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 87% de rendimiento) MS (apci) m/z = 586,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

[002129] **Ejemplo 304**



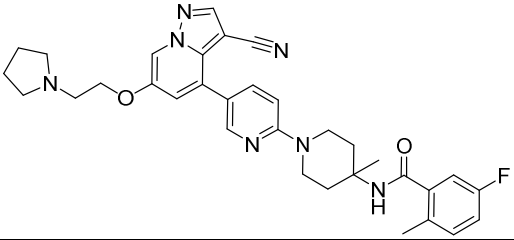
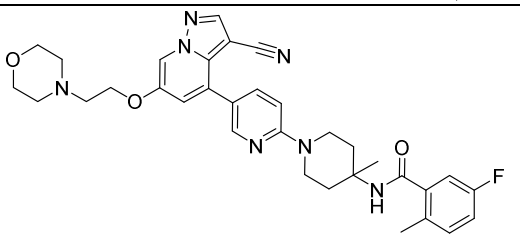
[002130] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002131] A una mezcla de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario P68;** 39 mg, 0,08 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletan-1-amina (37 mg, 0,16 mmol), se agregó carbonato de cesio (105 mg, 0,32 mmol) en DMA (1 mL) y se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, 2-4% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se lavaron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron luego en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se

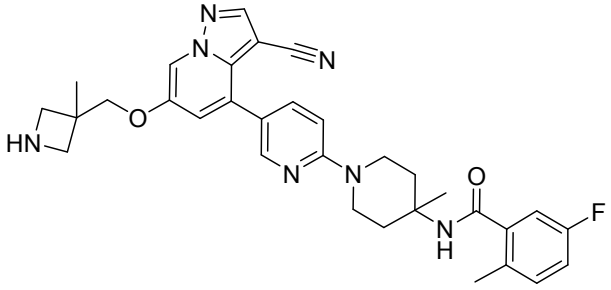
concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (8 mg, 18% de rendimiento) MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

[002132] Los compuestos de la Tabla QQ se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 304**, reemplazando bromhidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletan-1-amina por el haluro de alquilo adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla QQ

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
305		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	582,3 (M+H)
306		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	598,3 (M+H)

[002133] **Ejemplo 307**



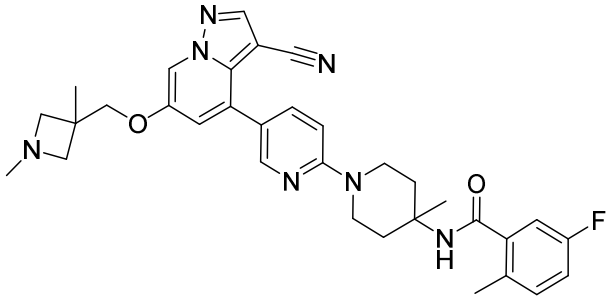
[002134] N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002135] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilato. A una mezcla de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario**

P68; 42 mg, 0,087 mmol) y ter-butil 3-(bromometil)-3-metilazetidin-1-carboxilato (34 mg, 0,13 mmol), se agregó carbonato de cesio (113 mg, 0,347 mmol) en DMA (1 mL) y se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, 50-100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (21 mg, 36% de rendimiento) MS (apci) m/z=668,4 (M+H).

[002136] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-metilazetidin-1-carboxilato (21 mg, 0,03 mmol) en DCM (4 mL) se trató con TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se lavaron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. (13 mg, 73% de rendimiento) MS (apci) m/z=568,3 (M+H).

[002137] Ejemplo 308

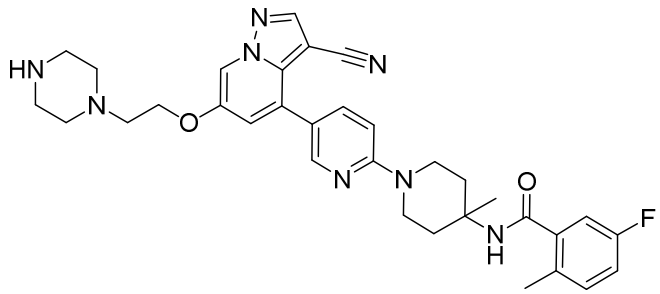


[002138] N-(1-(5-(3-ciano-6-((1,3-dimetilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002139] Una mezcla de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 307**; 12 mg, 0,021 mmol), formaldehído (8 µL, 0,106 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (22 mg, 0,106 mmol) se disolvió en DCM (4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se lavaron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 81% de rendimiento) MS (apci) m/z = 582,3 (M+H).

[002140] **Ejemplo 309**



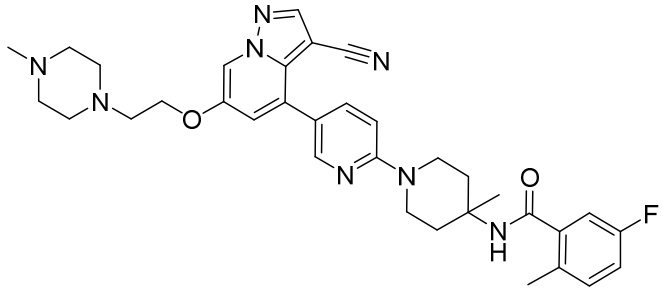
[002141] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002142] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato. A una mezcla de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario P68;** 55 mg, 0,114 mmol), ter-butil 4-(2-cloroetil)tetrahidro-1(2H)-pirazina carboxilato (57 mg, 0,227 mmol), se agregó carbonato de cesio (148 mg, 0,454 mmol) en DMA (1 mL) y se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (49 mg, 62% de rendimiento) MS (apci) m/z=697,4 (M+H).

[002143] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. Una solución de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato (49 mg, 0,070 mmol) en DCM (4 mL) se trató con TFA

(2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar usando cromatografía en sílice (4% de MeOH en DCM con 1% de TEA como el eluyente) para obtener el compuesto del título. (33 mg, 79% de rendimiento) MS (apci) m/z=597,3 (M+H).

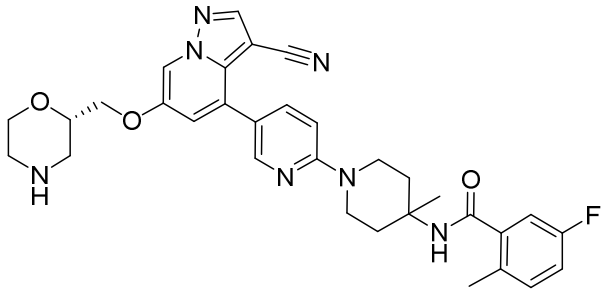
[002144] Ejemplo 310



[002145] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002146] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 309**; 27 mg, 0,045 mmol) en DCM (0,25 mL) y MeOH (0,25 mL), se agregaron formaldehído (17 µL, 0,226 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (48 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (12,5 mg, 45% de rendimiento) MS (apci) m/z=611,4 (M+H).

[002147] Ejemplo 311

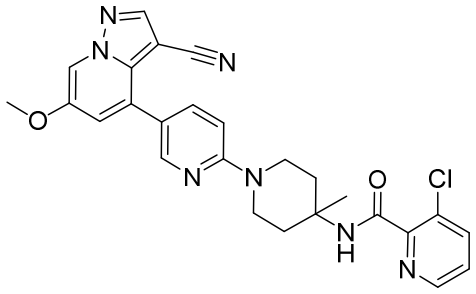


[002148] (S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002149] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato. A N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario P68;** 30 mg, 0,062 mmol), se agregó carbonato de cesio (22 mg, 0,068 mmol) en DMA (1,2 mL). La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ y se agitó durante 10 min. Se agregó (S)-ter-butil 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato (26 mg, 0,093 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se roció con $Ar_{(g)}$ y se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, y los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (42 mg, 99% de rendimiento) MS (apci) m/z=684,3(M+H).

[002150] Etapa 2: Preparación de (S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida. Una solución de ter-butil (S)-2-(((3-ciano-4-(6-(4-(5-fluoro-2-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (42 mg, 0,061 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (0,31 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM (2 mL). La solución se purificó mediante cromatografía en sílice (0,5-10% de MeOH en DCM con 0,05-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6 mg, 16% de rendimiento) MS (apci) m/z=584,3 (M+H).

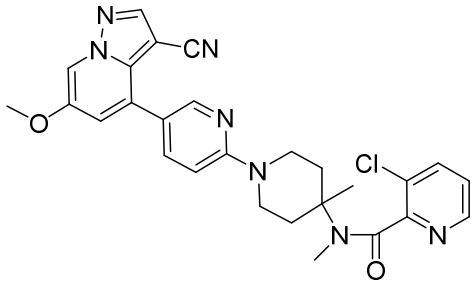
[002151] **Ejemplo 312**



[002152] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002153] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 34 mg, 0,070 mmol) en DMF (0,7 mL), se agregó carbonato de potasio (29 mg, 0,209 mmol), y luego yodometano (7 µL, 0,105 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM y se purificó directamente usando cromatografía en sílice (0,5-10% de MeOH en DCM con 0,1-2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, y luego se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (16 mg, 45% de rendimiento) MS (apci) m/z=502,2 (M+H).

[002154] **Ejemplo 313**

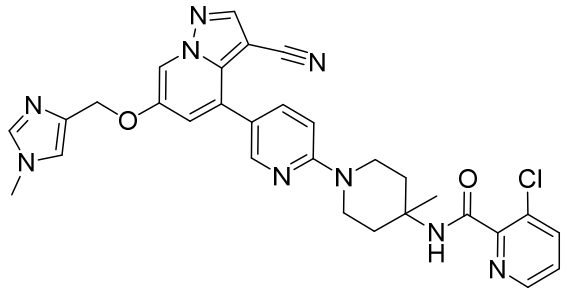


[002155] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-N-metilpicolinamida

[002156] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 312;** 10 mg, 0,020 mmol) en ACN (0,3 mL), se agregó yodometano (4 µL, 0,06 mmol), y luego hidruro de sodio (1,4 mg, 0,06 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora a 85°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente

mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (6,5 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z= 516,2 (M+H).

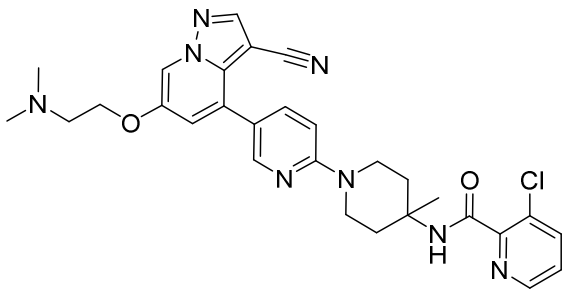
[002157] Ejemplo 314



[002158] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002159] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 25 mg, 0,051 mmol) en DMF (0,5 mL), se agregó carbonato de potasio (22 mg, 0,159 mmol), y luego 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (13 mg, 0,102 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM (10 mL) y MeOH (1 mL), y se eluyó a través de una resina PI-HCO3. El eluyente orgánico se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (14 mg, 45% de rendimiento). MS (apci) m/z = 582,2 (M+H).

[002160] Ejemplo 315

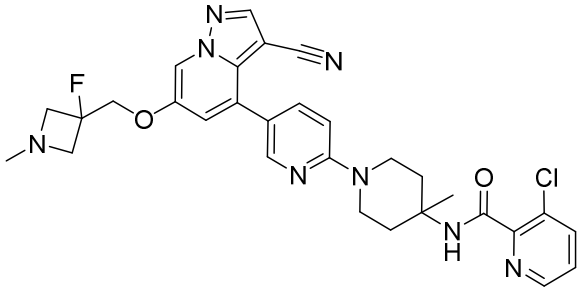


[002161] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-

il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002162] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 25 mg, 0,051 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó carbonato de cesio (52 mg, 0,159 mmol), y luego cloruro de 2-dimetilaminoetilo clorhidrato (15 mg, 0,102 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0,5-10% de MeOH en DCM con 0,1-2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (14 mg, 47% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,2 (M+H).

[002163] **Ejemplo 316**



[002164] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

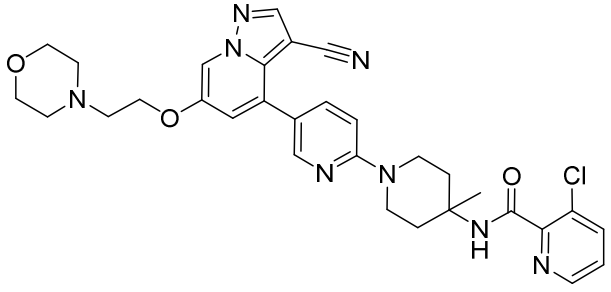
[002165] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 37 mg, 0,076 mmol) en DMF (0,76 mL), se agregó carbonato de cesio (27 mg, 0,083 mmol), y luego ter-butil 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (41 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, y los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 51 mg) MS (apci) m/z=675,3 (M+H).

[002166] Etapa 2: Preparación de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. Una solución de ter-butil 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-

cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (62 mg, 0,092 mmol) en DCM (0,46 mL) se trató con TFA (0,46 mL, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM (3 mL). La solución se hizo pasar a través de dos resinas Pl-HCO_3 y se eluyó con DCM adicional. El eluyente se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg, 57% de rendimiento) MS (apci) m/z=575,2 (M+H).

[002167] Etapa 3: Preparación de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (35 mg, 0,061 mmol) en DMA (0,61 mL), se agregaron formaldehído (8 µL, 0,304 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (116 mg, 0,547 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-75% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se diluyó con DCM y se hizo pasar a través de una resina Pl-HCO3 y se eluyó con DCM adicional. El eluyente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (7 mg, 19% de rendimiento) MS (apci) m/z=589,3 (M+H).

[002168] **Ejemplo 317**

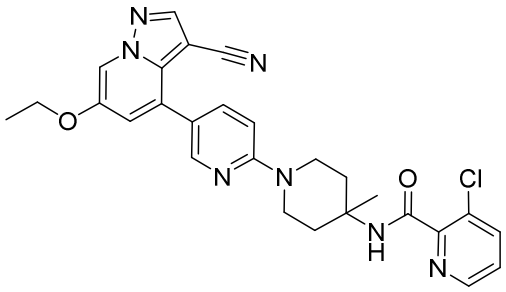


[002169] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002170] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 36 mg, 0,074 mmol) en DMA (0,74 mL), se agregó carbonato de cesio (26 mg, 0,081 mmol), y

luego se agregó 4-(2-cloroetil)morfolina (44 mg, 0,295 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (9 mg, 20% de rendimiento) MS (apci) m/z=601,3 (M+H).

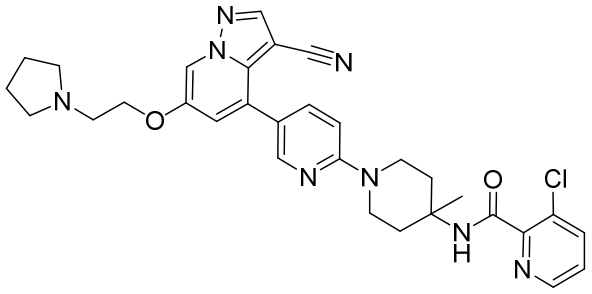
[002171] Ejemplo 318



[002172] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002173] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 36 mg, 0,074 mmol) en DMF (0,74 mL), se agregó carbonato de potasio (31 mg, 0,221 mmol), y luego yodoetano (17 mg, 0,111 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (19 mg, 50% de rendimiento) MS (apci) m/z=516,2 (M+H).

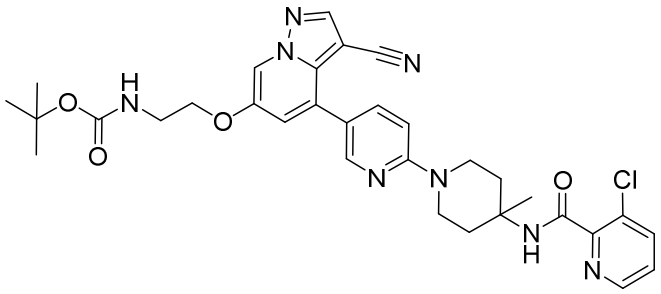
[002174] Ejemplo 319



[002175] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002176] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 31 mg, 0,063 mmol) en DMA (0,63 mL), se agregó carbonato de potasio (10 mg, 0,69 mmol), y luego 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (25 mg, 0,189 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa de agua se extrajo adicionalmente con el uso de 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos se lavaron por separado con salmuera, luego se combinaron y se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a suspender con 60:40 ACN:agua. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (16 mg, 42% de rendimiento) MS (apci) m/z=585,3 (M+H).

[002177] **Ejemplo 320**

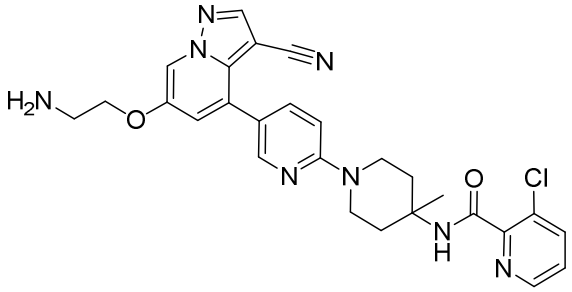


[002178] ter-butil (2-((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato

[002179] A una mezcla de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-

4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75;** 150 mg, 0,307 mmol) y carbonato de potasio (47 mg, 0,34 mmol) en DMA (3,07 mL), se agregó bromuro de 2-(boc-amino)etilo (138 mg, 0,615 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó bromuro de 2-(boc-amino)etilo adicional (69 mg, 0,307 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se agregó carbonato de potasio adicional (42 mg, 0,31 mmol), y la reacción se agitó durante dos noches a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se combinaron y se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título en suficiente pureza para la siguiente etapa. 10 mg del compuesto del título se volvieron a purificar mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. (169 mg, 87% de rendimiento) MS (apci) m/z=631,3 (M+H).

[002180] Ejemplo 321

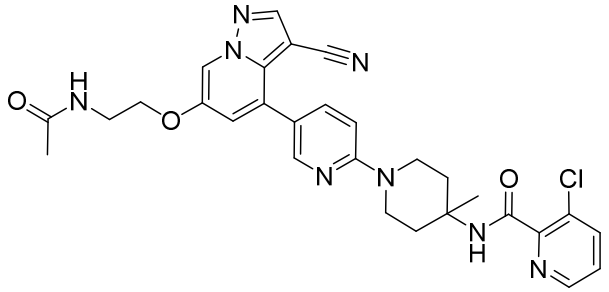


[002181] N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamida

[002182] Una solución de ter-butil (2-((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato (**Ejemplo 320**, 158 mg, 0,250 mmol) en DCM (2,5 mL) se trató con TFA (2,5 mL, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados

se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (130 mg, 98% de rendimiento) MS (apci) m/z=531,2 (M+H)

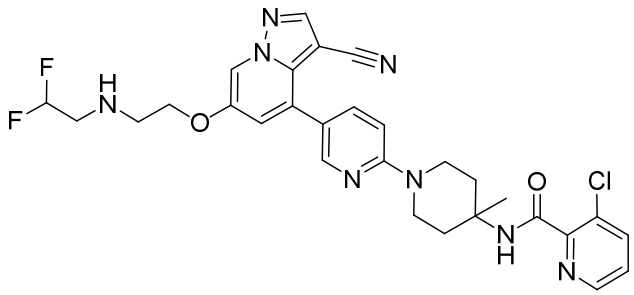
[002183] **Ejemplo 322**



[002184] N-(1-(5-(6-(2-acetamidoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamida

[002185] A una solución de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamida (**Ejemplo 321**; 27 mg, 0,51 mmol) en DCM (0,5 mL), se agregó anhídrido acético (5 µL, 0,51 mmol), y luego TEA (14 µL, 0,102 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender con 60:40 ACN:agua. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-75% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (20 mg, 67% de rendimiento) MS (apci) m/z=573,2 (M+H).

[002186] **Ejemplo 323**

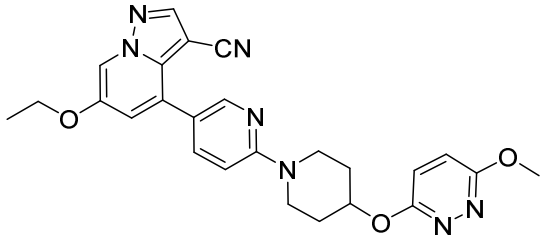


[002187] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-((2,2-difluoroetil)amino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002188] A una solución de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-cloropicolinamida (**Ejemplo 321**, 27 mg,

0,051 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregó carbonato de potasio (35 mg, 0,254 mmol). La suspensión se roció con argón y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se agregó 2,2-difluoroetil trifluorometansulfonato (11 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se roció con argón y se agitó durante 60 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 60:40 ACN:agua. La solución se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA, y luego se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (4 mg, 13% de rendimiento) MS (apci) m/z=595,2 (M+H).

[002189] **Ejemplo 324**



[002190] 6-etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

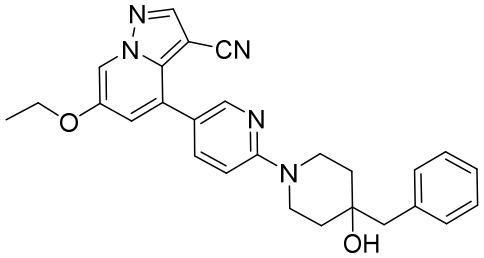
[002191] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (10,0 g, 49,7 mmol) en DMF (82,8 mL), se agregó hidruro de sodio (2,19 g, 54,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después de lo cual se agregó 3-cloro-6-metoxipiridazina (7,18 g, 49,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-50% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 15,4 g, 49,8 mmol) en suficiente pureza para la Etapa 2. MS (apci) m/z = 310,1 (M+H).

[002192] Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina. A una solución de ter-butil 4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (15,4 g, 49,8 mol asumidos) en DCM (16 mL), se agregó TFA (19,2 mL, 250,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, en cuyo momento se

concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en 20 mL de DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6,0 g, 28,7 mmol, 57,6% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la Etapa 3. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

[002193] Etapa 3: Preparación de 6-etoxi-4-(6-(4-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,012 g, 0,0425 mmol) en DMSO (0,1 mL), se agregaron 3-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (0,0133 g, 0,0638 mmol) y DIEA (37 µL, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Los lavados acuosos combinados se extrajeron adicionalmente con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6 mg, 0,0127 mmol, 30% de rendimiento). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002194] **Ejemplo 325**



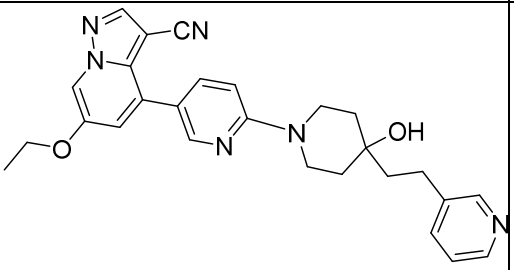
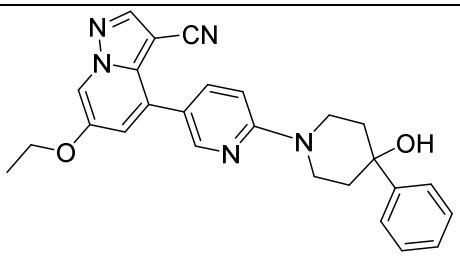
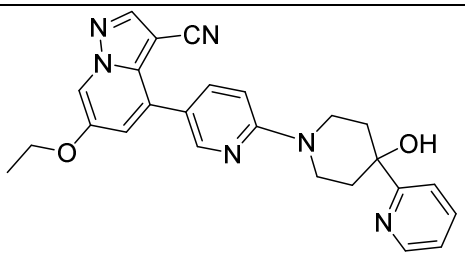
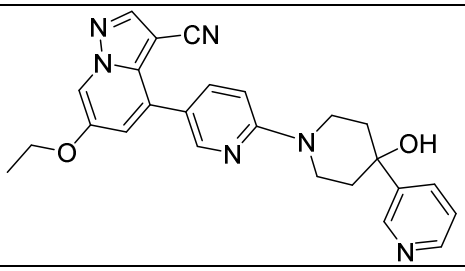
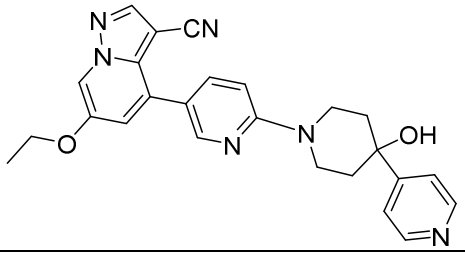
[002195] 4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002196] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 30 mg, 0,106 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron TEA (0,044 mL, 0,319 mmol) y 4-bencilpiperidin-4-ol (40,7 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y luego con agua. Los lavados acuosos combinados se extrajeron adicionalmente con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el

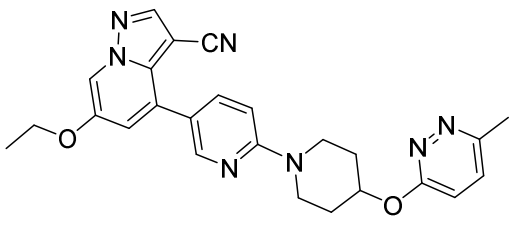
compuesto del título (39 mg, 0,0860 mmol, 80,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

[002197] Los compuestos de la Tabla RR se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 325**, reemplazando 4-bencilpiperidin-4-ol por el nucleófilo de piperidina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla RR

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
326		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	469,15 (M+H)
327		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	440,15 (M+H)
328		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	441,10 (M+H)
329		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	441,10 (M+H)
330		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	441,10 (M+H)

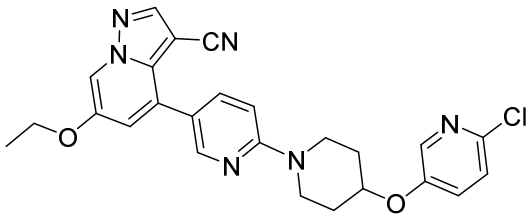
[002198] Ejemplo 331



[002199] 6-etoxi-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002200] A una solución de 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P52**, 30 mg, 0,0825 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,7 mL), se agregaron 6-metilpiridazin-3-ol (18,2 mg, 0,165 mmol) y trifenilfosfano (43,3 mg, 0,165 mmol). El recipiente de reacción se roció con argón, en cuyo momento se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0235 ml, 0,165 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fracción acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,0329 mmol, 39,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

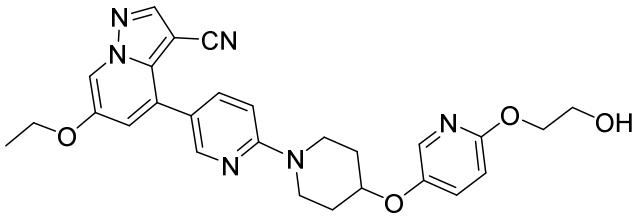
[002201] **Ejemplo 332**



[002202] 4-(6-(4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002203] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 331**, reemplazando 6-metilpiridazin-3-ol por 6-cloropiridin-3-ol. MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

[002204] **Ejemplo 333**

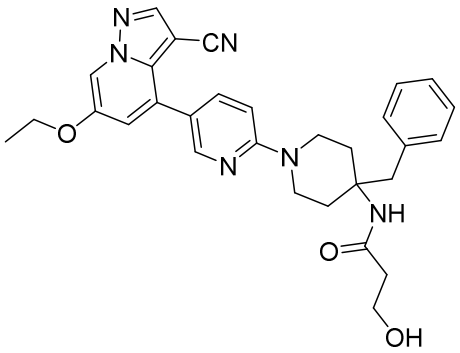


[002205] 6-etoxi-4-(6-(4-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002206] A una solución de etan-1,2-diol (9,8 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,2 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 2,3 mg, 0,095 mmol) y se agitó a temperatura

ambiente durante 5 min, en cuyo momento se agregó 4-(6-(4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 332**, 15 mg, 0,032 mmol) en 0,3 mL adicionales de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (10-90% de ACN en agua con 0,1% de ácido fórmico como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,2 mg, 0,0044 mmol, 14% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,25 (M+H).

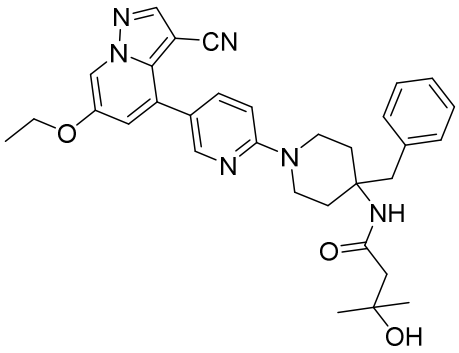
[002207] **Ejemplo 334**



[002208] N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida

[002209] A una solución de 4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P53**, 19,5 mg, 0,0430 mmol), se agregó 3-hidroxipropanonitrilo (0,5 mL, 0,0430 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, en cuyo momento se agregó ácido sulfúrico (98%, 0,0023 mL, 0,0430 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (0-70% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6 mg, 0,01 mmol, 27% de rendimiento). MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

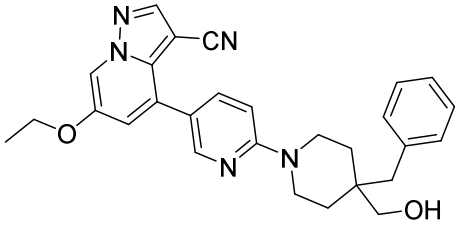
[002210] **Ejemplo 335**



[002211] N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxi-3-metilbutanamida

[002212] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 334**, reemplazando 3-hidroxipropanonitrilo por 3-hidroxi-3-metilbutanonitrilo. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

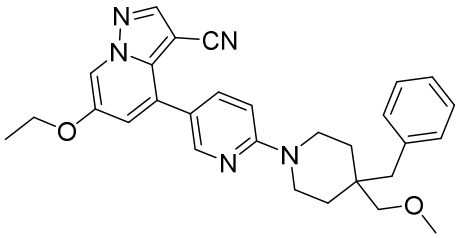
[002213] **Ejemplo 336**



[002214] 4-(6-(4-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002215] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (100,5 mg, 0,3560 mmol) en DMSO (3 ml), se agregaron (4-bencilpiperidin-4-il)metanol clorhidrato (151,5 mg, 0,6267 mmol) y carbonato de cesio (812,0 mg, 2,492 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM, luego los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (118,2 mg, 0,2528 mmol, 71,00% de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

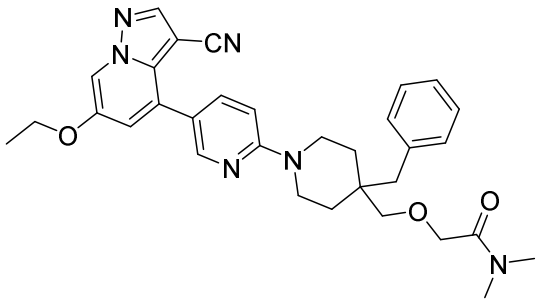
[002216] **Ejemplo 337**



[002217] 4-(6-(4-bencil-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002218] A una solución de 4-(6-(4-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P55**, 9,0 mg, 0,019 mmol) en DMF (0,4 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 2,8 mg, 0,070 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, en cuyo momento se agregó yoduro de metilo (0,021 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (4,0 mg, 0,0083 mmol, 43% de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,25 (M+H).

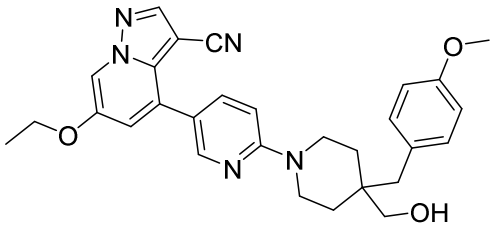
[002219] **Ejemplo 338**



[002220] 2-((4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetilacetamida

[002221] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 337**, reemplazando yoduro de metilo por 2-cloro-N,N-dimetilacetamida. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

[002222] **Ejemplo 339**



[002223] 6-etoxi-4-(6-(4-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002224] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-formil-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato. A un matraz sellado de 3 cuellos que se roció con N_2, se agregó ter-butil 4-formilpiperidin-1-carboxilato (201,8 mg, 0,9462 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se enfrió hasta -78°C y se agitó a esta temperatura durante 10 min, en cuyo momento se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (3 mL, 3 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, se agregó 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (0,3 mL, 2,058 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h más a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se extrajo en EtOAc, y los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 315 mg, 0,946 mmol) en suficiente pureza para la Etapa 2. MS (apci) m/z = 234,2 (M+H-Boc).

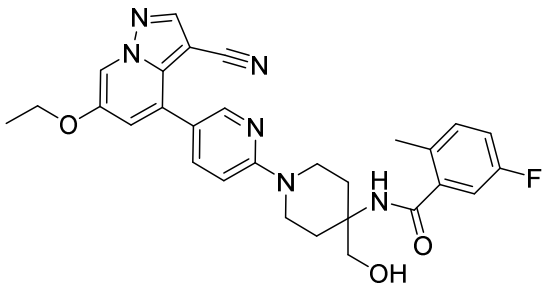
[002225] Etapa 2: Preparación de 4-(4-metoxibencil)piperidin-4-carbaldehído. A una solución de ter-butil 4-formil-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato (315 mg, 0,946 mmol asumidos) en DCM (2 mL), se agregó TFA (2 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM y 10% de NH_4OH en MeOH, y se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 220,8 mg, 0,9462 mmol) en suficiente pureza para la Etapa 3. MS (apci) m/z = 234,2 (M+H).

[002226] Etapa 3: Preparación de 6-etoxi-4-(6-(4-formil-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 40,3 mg, 0,143 mmol) en DMSO (0,5 mL), se agregaron 4-(4-metoxibencil)piperidin-4-carbaldehído (66,6 mg, 0,286 mmol) y carbonato de cesio (465 mg, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con

DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 70,8 mg, 0,143 mmol) en suficiente pureza para la Etapa 4. MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002227] Etapa 4: Preparación de 6-etoxi-4-(6-(4-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Se agregó MeOH (0,5 mL) a 6-etoxi-4-(6-(4-formil-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (70,8 mg, 0,143 mmol asumidos) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, en cuyo momento se agregó borohidruro de sodio (103,5 mg, 2,736 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h luego se inactivó con agua y HCl 2M. El pH de la mezcla se ajustó a 12 con NaOH 2M, y la mezcla se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (0-70% de ACN en agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se convirtieron en base libre con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado para obtener el compuesto del título (1,1 mg, 0,00221 mmol, 1,57% de rendimiento en cuatro etapas). MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

[002228] **Ejemplo 340**



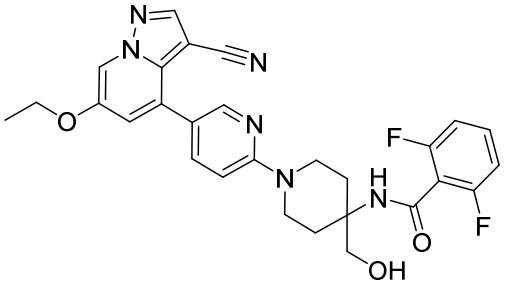
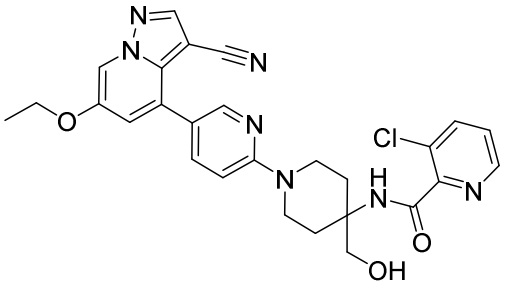
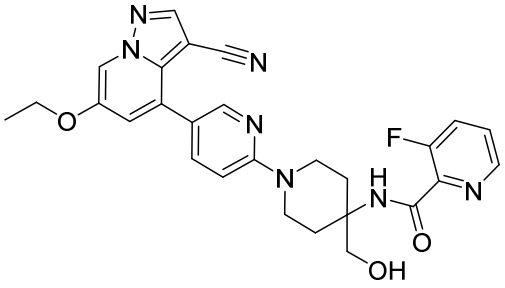
[002229] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002230] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P56**, 30 mg, 0,0764 mmol) en DCM (0,005 mL), se agregaron ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (11,8 mg, 0,0764 mmol), DIEA (13,4 µl, 0,0764 mmol) y HATU (29,1 mg, 0,0764 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se purificó mediante HPLC preparativa C18 que se eluyó con 5-95% de acetonitrilo/agua + 0,1% de gradiente de TFA y luego cromatografía en sílice que se eluyó con (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 0-10% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) y luego

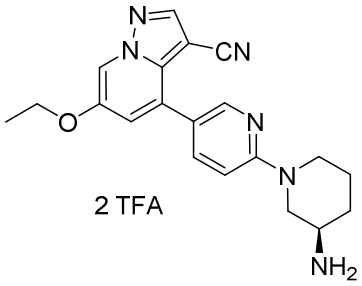
se trituró con 1:3 DCM/MTBE para obtener el compuesto del título (23,8 mg, 0,045 mmol, 59% de rendimiento). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[002231] Los compuestos de la Tabla SS se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 340**, reemplazando ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla SS

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
341		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-2,6-difluorobenzamida	533,20 (M+H)
342		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)picolinamida	532,20 (M^+)
343		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-3-fluoropicolinamida	516,20 (M+H)

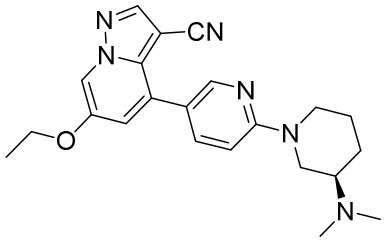
[002232] **Ejemplo 344**



[002233] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002234] Una solución de ter-butil (R)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P57**, 30 mg, 0,0649 mmol) en DCM (0,1 mL) se trató con TFA (0,124 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de concentrarse al vacío para obtener el producto del título (12 mg, 31% de rendimiento). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

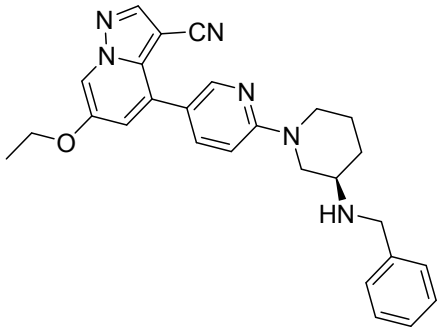
[002235] **Ejemplo 345**



[002236] (R)-4-(6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002237] Una solución de ter-butil (R)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P57**, 30 mg, 0,0649 mmol) en ácido fórmico (0,489 mL) se trató con formaldehído (0,195 mL, 2,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (10-90% de ACN en agua + 0,1% ácido fórmico como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,0 mg, 0,00512 mmol, 7,90% de rendimiento). MS (apci) m/z = 391,25 (M+H).

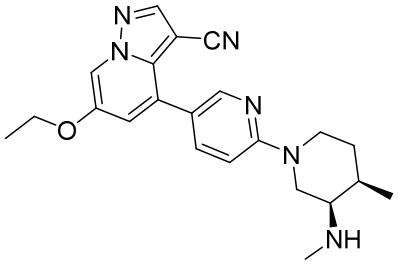
[002238] **Ejemplo 346**



[002239] (R)-4-(6-(3-(bencilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002240] A una solución de (R)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 344**, 10 mg, 0,0276 mmol) en DMA (0,4 mL), se agregaron TEA (0,0115 mL, 0,0828 mmol) y (bromometil)benceno (0,003 mL, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (3,9 mg, 31% de rendimiento). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

[002241] **Ejemplo 347**



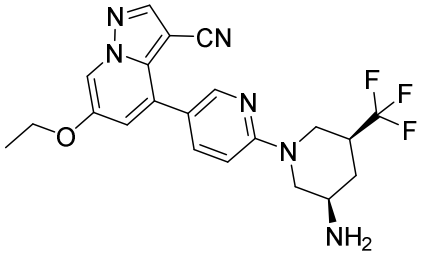
[002242] 6-etoxi-4-(6-((3R,4R)-4-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002243] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)(metil)carbamato. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 60 mg, 0,213 mmol) en DMSO (0,4 mL), se agregaron carbonato de potasio (147 mg, 1,06 mmol) y ter-butil metil((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)carbamato (146 mg, 0,638 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con

$NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (72,5 mg, 0,148 mmol, 69,5% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

[002244] Etapa 2: Preparación de 6-etoxi-4-(6-((3R,4R)-4-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-3-il)(metil)carbamato (0,020 g, 0,0408 mmol) en DCM (0,2 mL), se agregó HCl 5M en IPA (0,204 mL, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, en cuyo momento se inactivó en agua y se ajustó a pH 10 con la adición de $NaOH_{(ac)}$ 2M. La solución se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0145 g, 0,0371 mmol, 91,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

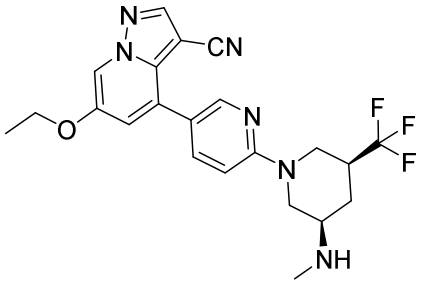
[002245] **Ejemplo 348**



[002246] 4-(6-((3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002247] Una solución de ter-butil ((3R,5S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P62**, 0,020 g, 0,038 mmol) en DCM (0,2 mL) se trató con HCl 5M en IPA (0,19 mL, 1,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-30% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,0073 g, 0,017 mmol, 45% de rendimiento). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

[002248] **Ejemplo 349**

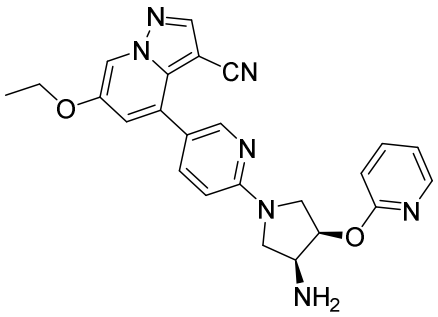


[002249] 6-etoxi-4-(6-((3R,5S)-3-(metilamino)-5-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002250] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,5S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)(metil)carbamato. Una solución de ter-butil ((3R,5S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P62**, 0,020 g, 0,038 mmol) en DMA (0,5 mL) se enfrió hasta 0°C, luego se trató con hidruro de sodio (60% p/p, 0,0090 g, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min, en cuyo momento se agregó yodometano (0,016 g, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,010 g, 0,018 mmol, 49% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 545,25 (M+H).

[002251] Etapa 2: Preparación de 6-etoxi-4-(6-((3R,5S)-3-(metilamino)-5-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3R,5S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)(metil)carbamato (0,010 g, 0,018 mmol) en DCM (0,2 mL) se trató con HCl 5M en IPA (0,2 ml, 0,018 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-30% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,0045 g, 0,010 mmol, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

[002252] **Ejemplo 350**

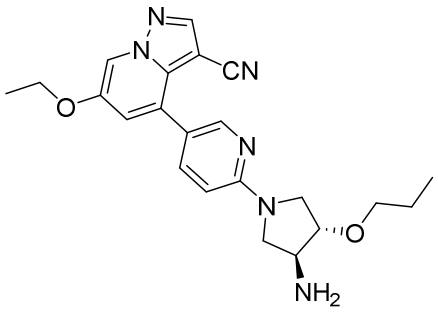


[002253] 4-(6-((3S,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002254] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3S,4R)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P58**, 0,050 g, 0,128 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,7 mL), se agregaron piridin-2-ol (0,0244 g, 0,256 mmol) y trifenilfosfano (0,0672 g, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0350 mL, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,014 g, 0,0299 mmol, 23,4% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

[002255] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4R)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,013 g, 0,028 mmol) en 1:1 MeOH/EtOAc (2 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,33 mg, 0,0028 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7 mg, 56% de rendimiento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002256] **Ejemplo 351**

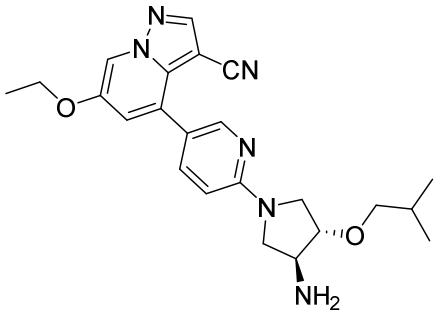


[002257] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002258] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P58,** 0,027 g, 0,069 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron carbonato de potasio (0,029 g, 0,21 mmol) y 1-yodopropano (0,021 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 48 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,030 g, 0,069 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[002259] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,022 g, 0,051 mmol) en EtOAc (5 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,012 g, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0026 g, 0,0064 mmol, 13% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[002260] **Ejemplo 352**

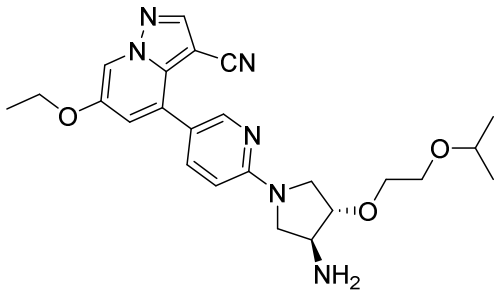


[002261] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002262] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P58**, 0,027 g, 0,069 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron carbonato de potasio (0,029 g, 0,21 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,024 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 120 h. Se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,031 g, 0,069 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 447,1 (M+H).

[002263] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,015 g, 0,034 mmol) en EtOAc (5 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,012 g, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0033 g, 0,0078 mmol, 23% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 421,25 (M+H).

[002264] **Ejemplo 353**

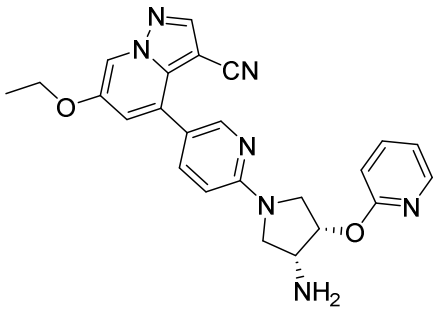


[002265] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002266] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P58**, 0,040 g, 0,10 mmol) en DMA (0,7 mL), se agregaron carbonato de cesio (0,17 g, 0,51 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (0,086 g, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 96 h. Se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,048 g, 0,10 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002267] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,048 g, 0,010 mmol) en EtOAc (2 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,010 g, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (8 mg, 0,017 mmol, 16% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 452,3 (M+H).

[002268] **Ejemplo 354**

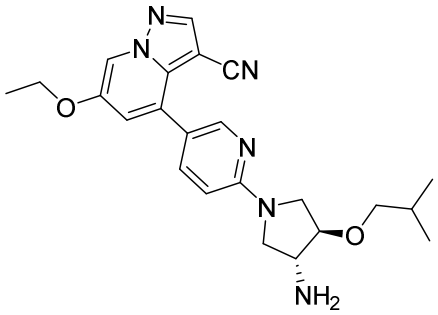


[002269] 4-(6-((3R,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002270] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3R,4S)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P59**, 0,050 g, 0,128 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,7 mL), se agregaron piridin-2-ol (0,0244 g, 0,256 mmol) y trifenilfosfano (0,0672 g, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0350 mL, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,025 g, 0,0535 mmol, 41,8% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

[002271] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4S)-3-azido-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,022 g, 0,0471 mmol) en 1:1 MeOH/EtOAc (2 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,56 mg, 0,0047 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración al vacío, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (13 mg, 0,0297 mmol, 63,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002272] **Ejemplo 355**

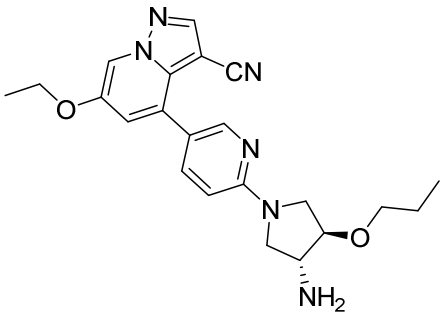


[002273] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002274] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P59**, 0,025 g, 0,064 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron carbonato de potasio (0,027 g, 0,19 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,022 ml, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 120 h. Se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,029 g, 0,064 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

[002275] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-isobutoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,014 g, 0,032 mmol) en EtOAc (5 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,012 g, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1 mg, 0,0024 mmol, 7,3% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 421,3 (M+H).

[002276] **Ejemplo 356**

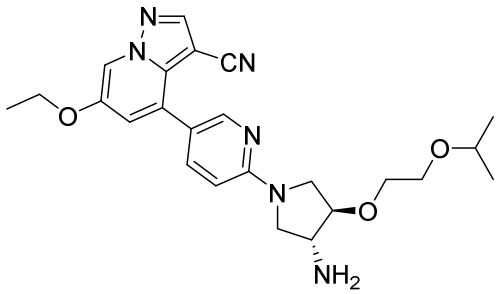


[002277] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002278] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P59**, 0,025 g, 0,064 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron carbonato de potasio (0,027 g, 0,19 mmol) y 1-yodopropano (0,019 mL, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 48 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,028 g, 0,064 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

[002279] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-propoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,017 g, 0,039 mmol) en EtOAc (5 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,0093 g, 0,0079 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración al vacío, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0026 g, 0,0064 mmol, 16% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

[002280] **Ejemplo 357**

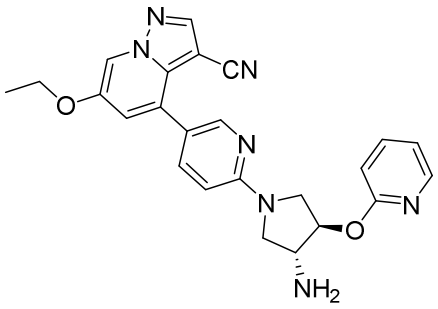


[002281] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002282] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P59**, 0,025 g, 0,064 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron carbonato de cesio (0,10 g, 0,32 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)propano (0,053 g, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 96 h. Se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,031 g, 0,064 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002283] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-(2-isopropoxietoxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,031 g, 0,064 mmol) en EtOAc (2 mL), se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,010 g, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se roció con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0043 g, 0,0095 mmol, 15% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 452,3 (M+H).

[002284] **Ejemplo 358**

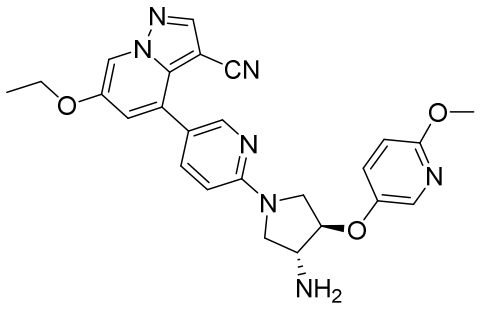


[002285] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002286] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,75 mL), se agregaron piridin-2-ol (0,0123 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfano (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,035 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002287] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato (0,035 g, 0,0646 mmol) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0073 g, 0,0165 mmol, 25,6% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002288] **Ejemplo 359**

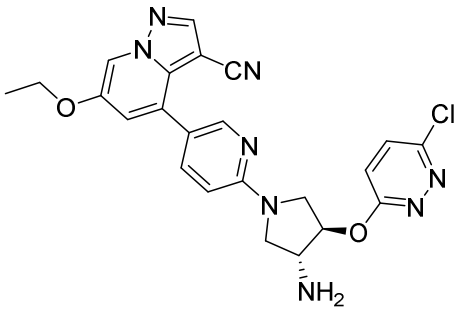


[002289] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002290] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,75 mL), se agregaron 5-metoxipiridin-2-ol (0,0162 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfano (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,037 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002291] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato (0,037 g, 0,0646) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0065 g, 0,0138 mmol, 21,3% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002292] **Ejemplo 360**

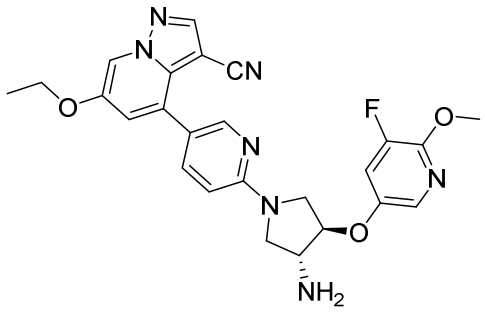


[002293] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002294] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4R)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,7 mL), se agregaron 6-cloropiridazin-3-ol (0,0169 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfano (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,031 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002295] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3R,4R)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (0,031 g, 0,0646) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,013 g, 0,0273 mmol, 42,2% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 477,1 (M+H).

[002296] **Ejemplo 361**

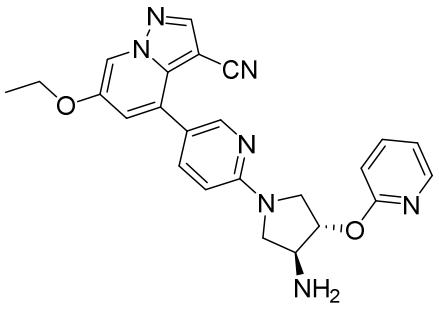


[002297] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002298] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P60**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,7 mL), se agregaron 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-ol (0,0185 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfano (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,038 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002299] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-3-il)carbamato (0,038 g, 0,0646) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0014 g, 0,00286 mmol, 4,43% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

[002300] **Ejemplo 362**

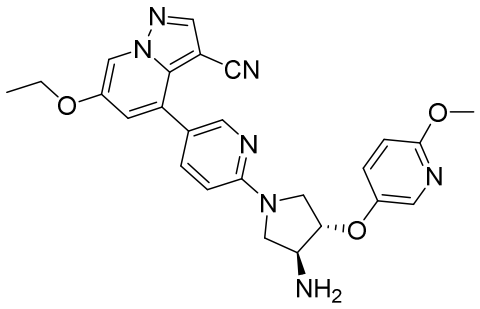


[002301] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002302] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P61**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,75 mL), se agregaron piridin-2-ol (0,0123 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfano (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,035 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

[002303] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato (0,035 g, 0,0646 mmol) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0101 g, 0,0229 mmol, 35,4% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

[002304] **Ejemplo 363**

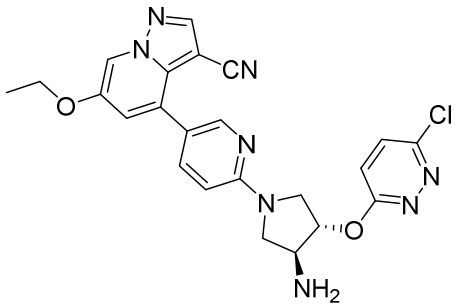


[002305] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002306] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P61**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,75 mL), se agregaron 5-metoxipiridin-2-ol (0,0162 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfano (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,037 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002307] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-3-il)carbamato (0,037 g, 0,0646) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0112 g, 0,0238 mmol, 36,8% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[002308] **Ejemplo 364**

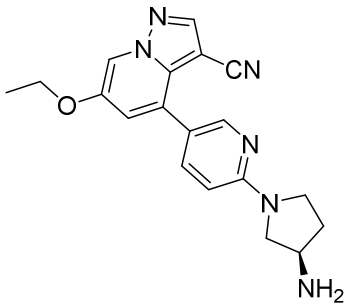


[002309] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002310] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P61**, 0,030 g, 0,0646 mmol) en 1:1 DCM/THF (0,7 mL), se agregaron 6-cloropiridazin-3-ol (0,0169 g, 0,129 mmol) y trifenilfosfina (0,0339 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, y se agregó diisopropil (E)-diazen-1,2-dicarboxilato (0,0176 mL, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,031 g, 0,0646 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 577,2 (M+H).

[002311] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3S,4S)-4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (0,031 g, 0,0646) en DCM (2 mL) se trató con HCl 6M en IPA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0096 g, 0,0201 mmol, 31,2% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[002312] **Ejemplo 365**

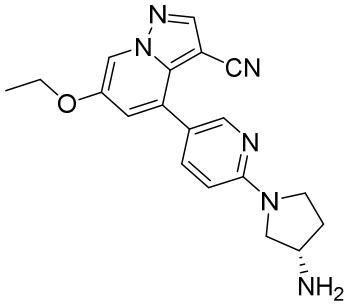


[002313] (R)-4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002314] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,025 g, 0,0886 mmol) en DMSO (0,5 mL), se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,0771 ml, 0,443 mmol) y ter-butil (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato (0,0330 g, 0,177 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,040 g, 0,0886 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002315] Etapa 2: Preparación de (R)-4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (R)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (0,040 g, 0,0886 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con HCl 5M en IPA (1,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en DCM. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0227 g, 0,0652 mmol, 73,6% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

[002316] **Ejemplo 366**

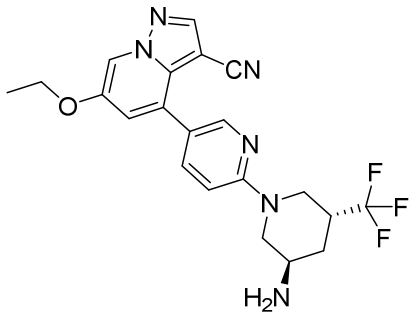


[002317] (S)-4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002318] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,025 g, 0,0886 mmol) en DMSO (0,5 mL), se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,0771 ml, 0,443 mmol) y ter-butil (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato (0,0396 g, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (40-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 0,040 g, 0,0886 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002319] Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (0,040 g, 0,0886 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con HCl 5M en IPA (1,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en DCM. Se agregó NaOH 2M y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0236 g, 0,0677 mmol, 63,7% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 349,1 (M+H).

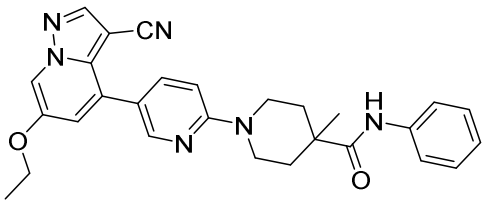
[002320] **Ejemplo 367**



[002321] 4-(6-((3R,5R)-3-amino-5-(trifluorometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002322] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,050 g, 0,18 mmol) en DMSO (0,35 mL), se agregaron carbonato de cesio (0,23 g, 0,71 mmol) y ter-butil ((3R,5R)-5-(trifluorometil)piperidin-3-il)carbamato (0,052 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-40% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente) y luego mediante purificación a través de HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones de producto final se lavaron con NaOH 2M y se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0085 g, 0,020 mmol, 11% de rendimiento). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

[002323] **Ejemplo 368**



[002324] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida

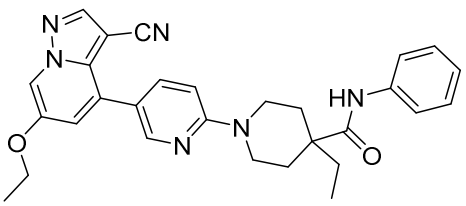
[002325] Etapa 1: <u>Preparación de ter-butil 4-metil-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato.</u> Una solución de ácido 1-boc-4-metil-piperidin-4-carboxílico (717,3 mg, 2,948 mmol) y HATU (1345 mg, 3,538 mmol) en DCM (30 mL) se trató con DIEA

(1,027 mL, 5,896 mmol) y anilina (0,2958 mL, 3,243 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-70% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 938,6 mg, 2,948 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 219,2 (M+H-Boc).

[002326] Etapa 2: Preparación de 4-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de ter-butil 4-metil-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato (938,6 mg, 2,948 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (2 mL, 26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (240,9 mg, 1,104 mmol, 37% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 219,2 (M+H).

[002327] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,030 g, 0,108 mmol) en DMA (0,5 mL), se agregaron TEA (0,073 mL, 0,538 mmol) y 4-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida (0,0705 g, 0,323 mmol). La mezcla de reacción se agitó 80°C durante 20 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0227 g, 0,0472 mmol, 44% de rendimiento). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

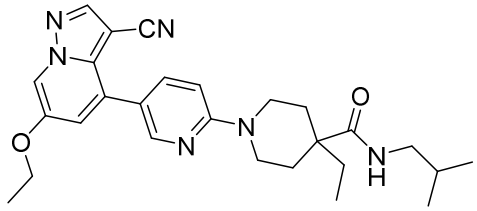
[002328] **Ejemplo 369**



[002329] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida

[002330] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 20,8 mg, 0,0737 mmol) en DMA (0,3 mL), se agregaron TEA (0,0502 mL, 0,368 mmol) y 4-etil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario R15**, 51,4 mg, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se agitó 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (36,4 mg, 0,0166 mmol, 22,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 495,3 (M+H).

[002331] **Ejemplo 370**

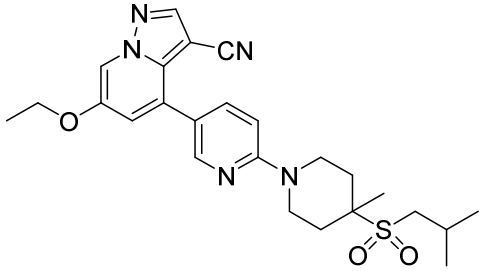


[002332] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002333] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 21,4 mg, 0,0758 mmol) en DMA (0,25 mL), se agregaron TEA (0,0517 mL, 0,379 mmol) y 4-etil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario R16**, 48,3 mg, 0,227 mmol). La mezcla de reacción se agitó 90°C durante 14 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con

$NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-30% de MeOH [+ 2% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (25,6 mg, 0,0539 mmol, 71,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,3 (M+H).

[002334] **Ejemplo 371**



[002335] 6-etoxi-4-(6-(4-(isobutilsulfonil)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002336] Etapa 1: Preparación de 6-bencil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano. Una solución de hidruro de sodio (60% p/p, 4,07 g, 102 mmol) en DMSO (200 mL) se trató con yoduro de trimetilsulfoxonio (22,4 g, 102 mmol) en porciones a temperatura ambiente en el transcurso de 30 min. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se trató con 1-bencil-4-piperidona (14,0 mL, 78,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc [+ 2% TEA] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6,5 g, 32,0 mmol, 40,9% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2.

[002337] Etapa 2: Preparación de 6-bencil-1-tia-6-azaspiro[2.5]octano. A una solución de 6-bencil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano (6,50 g, 32,0 mmol) en MeOH (130 mL), se agregó tiourea (2,68 g, 35,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-75% de EtOAc [+ 2% TEA] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (4,84 g, 22,1 mmol, 69% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3.

[002338] Etapa 3: Preparación de 1-bencil-4-metilpiperidin-4-tiol. Una solución de 6-bencil-1-tia-6-azaspiro[2.5]octano (4,84 g, 22,1 mmol) en THF (110 mL) se roció con N_2 y se enfrió hasta 0°C. A esta solución se agregó hidruro de litio y aluminio (33,1 mL, 33,1 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con adición por goteo de agua y NaOH 1M. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2,22 g, 10,0 mmol, 45,5% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 4.

[002339] Etapa 4: Preparación de 1-bencil-4-(isobutiltio)-4-metilpiperidina. Una solución de 1-bencil-4-metilpiperidin-4-tiol (1,36 g, 6,144 mmol) en DMF (20 mL) se trató con carbonato de potasio (2,547 g, 18,43 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,8017 mL, 7,373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (5-95% de EtOAc [+ 2% TEA] en DCM como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron en 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (281,3 mg, 1,014 mmol, 16,5% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 5.

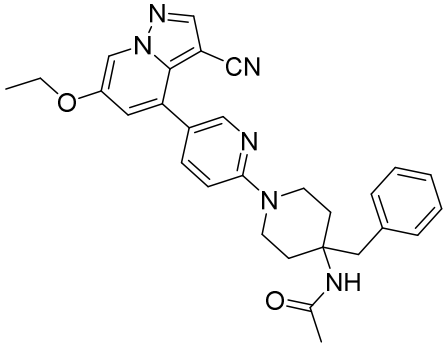
[002340] Etapa 5: Preparación de 1-bencil-4-(isobutilsulfonil)-4-metilpiperidina. Una solución de 1-bencil-4-(isobutiltio)-4-metilpiperidina (10,138 mL, 1,014 mmol) en DCM (10 mL) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (681,6 mg, 3,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con 10% de $Na_2CO_{3(ac)}$. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron en 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (206 mg, 0,6657 mmol,

66,5% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 6.

[002341] Etapa 6: Preparación de 4-(isobutilsulfonil)-4-metilpiperidina. Una solución de 1-bencil-4-(isobutilsulfonil)-4-metilpiperidina (206,0 mg, 0,666 mmol) en EtOH (6,7 mL) se trató con paladio sobre carbón (5%, 70,8 mg, 0,0333 mmol). La mezcla de reacción se roció con N_2, luego H_2, y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante 16 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración al vacío, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (144,6 mg, 0,659 mmol, 99% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 7.

[002342] Etapa 7: Preparación de 6-etoxi-4-(6-(4-(isobutilsulfonil)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 118,2 mg, 0,4187 mmol) en DMSO (4,2 mL), se agregaron 4-(isobutilsulfonil)-4-metilpiperidina (137,8 mg, 0,6281 mmol) y DIEA (0,1459 mL, 0,8375 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron en 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (72,5 mg, 0,1505 mmol, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

[002343] **Ejemplo 372**



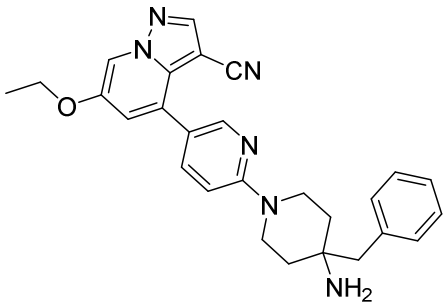
[002344] N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida

[002345] Etapa 1: Preparación de N-(4-bencilpiperidin-4-il)acetamida. Una solución de 4-bencilpiperidin-4-ol (0,100 g, 0,523 mmol) en ACN (0,5 mL) se enfrió

hasta 0°C, y luego se trató con adición por goteo de ácido sulfúrico (98%, 0,418 mL, 7,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con la adición lenta de NaOH 2M hasta que se volvió básico. La solución se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador de fases, luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,102 g, 0,439 mmol, 84% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M+H).

[002346] Etapa 2: Preparación de N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida. A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,060 g, 0,213 mmol) en DMSO (1 mL), se agregaron DIEA (0,184 mL, 1,06 mmol) y N-(4-bencilpiperidin-4-il)acetamida (0,0988 g, 0,425 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,072 g, 0,146 mmol, 68,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 495,2 (M+H).

[002347] **Ejemplo 373**

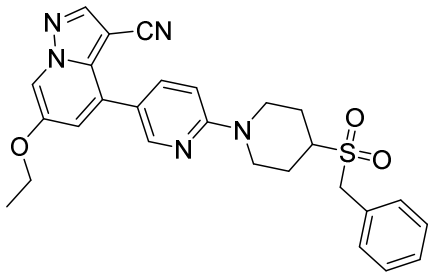


[002348] 4-(6-(4-amino-4-bencilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002349] A una solución de N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida (**Ejemplo 372**, 0,020 g, 0,040 mmol) en 1:1 THF/DCM (0,7 mL), se agregaron propan-2-olato de titanio(IV) (0,048 mL, 0,16 mmol) y difenilsilano (0,030 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron con NaOH 2M y se extrajeron en DCM. Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita de separación de fases, luego se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0030 g, 0,0066 mmol, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 453,3 (M+H).

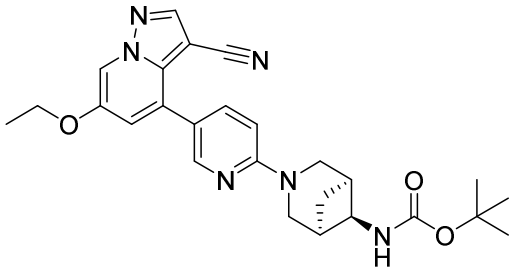
[002350] Ejemplo 374



[002351] 4-(6-(4-(bencilsulfonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002352] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 21,3 m g, 0,0755 mmol) en DMA (0,35 mL), se agregaron TEA (0,0526 mL, 0,377 mmol) y 4-(bencilsulfonil)piperidina (52,4 mg, 0,219 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron en 4:1 DCM/IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (13 mg, 0,0255 mmol, 34% de rendimiento). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

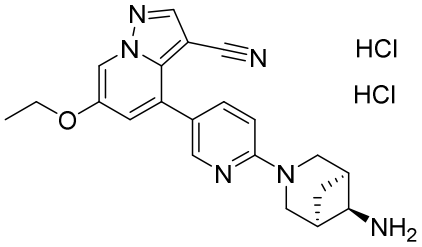
[002353] **Ejemplo 375**



[002354] ter-butil ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato

[002355] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 80 mg, 0,283 mmol) en DMSO (0,567 mL), se agregaron ter-butil ((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato (72,2 mg, 0,340 mmol) y DIEA (0,148 mL, 0,850 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 17 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío y se enjuagó en el filtro sucesivamente con agua y heptano para obtener el compuesto del título (130 mg, 0,266 mmol, 94% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

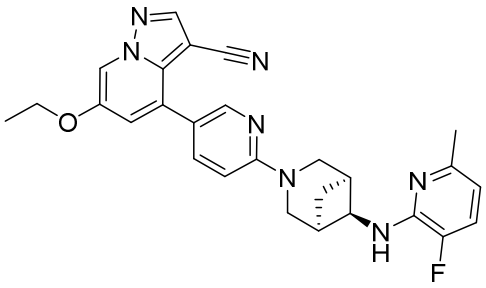
[002356] **Ejemplo 376**



[002357] 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002358] A una solución de ter-butil ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato (**Ejemplo 375**, 130 mg, 0,274 mmol) en MeOH (0,548 mL), se agregó HCl (37% p/p, 0,457 mL, 5,48 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión se filtró al vacío, y el sólido aislado se enjuagó en el filtro con MeOH y MTBE para obtener el compuesto del título (114 mg, 0,252 mmol, 92% de rendimiento). MS (apci) m/z = 375,2 (M+H).

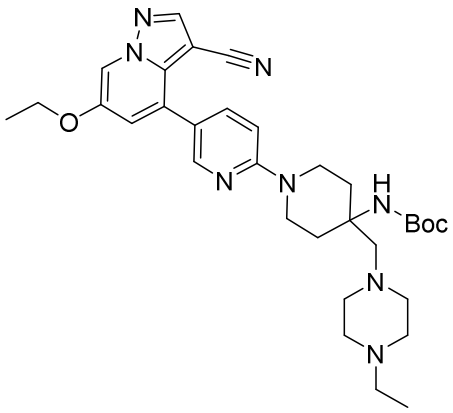
[002359] **Ejemplo 377**



[002360] 6-etoxi-4-(6-((1R,5S,6r)-6-((3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002361] A una mezcla de 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Ejemplo 376**, 25 mg, 0,056 mmol) y 2,3-difluoro-6-metilpiridina (11 mg, 0,084 mmol) en DMSO (0,112 mL), se agregó DIEA (0,049 mL, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h, luego a 150°C durante 24 h más. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7,7 mg, 0,015 mmol, 28%). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

[002362] **Ejemplo 378**

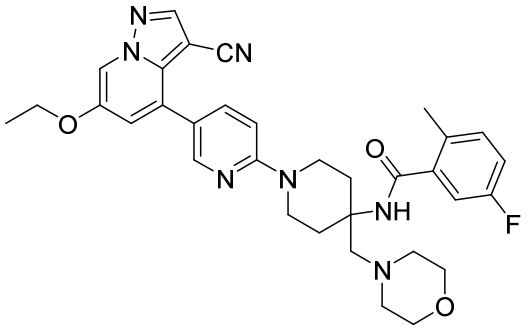


[002363] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002364] A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P71**, 0,225 g, 0,459 mmol), en DCE (2,29 mL), se agregó 1-etilpiperazina (0,157 g, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,146 g, 0,688 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 h más. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,149 mg, 0,253 mmol, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 589,4 (M+H).

[002365] Ejemplo 379

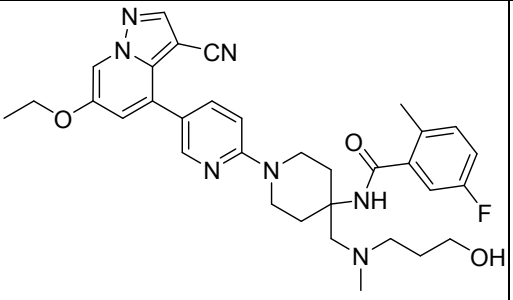
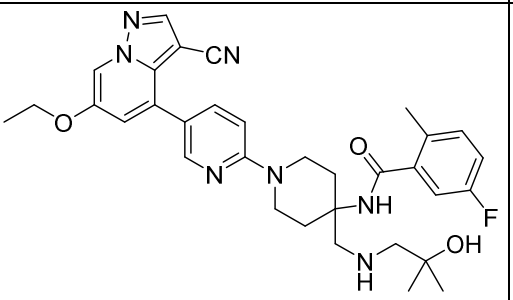
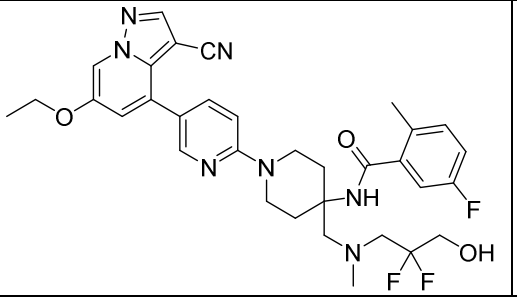


[002366] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

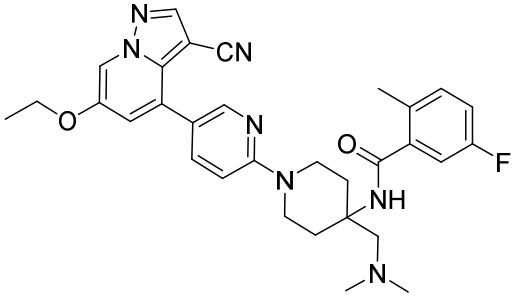
[002367] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario P70**, 0,0196 g, 0,03722 mmol) en DCE (0,1861 mL), se agregaron morfolina (0,009661 mL, 0,1117 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,01183 g, 0,05583 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 0-10% de MeOH en $CHCl_3$ como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0172 g, 0,02878 mmol, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

[002368] Los compuestos de la Tabla TT se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 379**, reemplazando morfolina por la amina adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla TT

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
380		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((3-hidroxipropil)(metil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	600,30 (M+H)
381		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	600,30 (M+H)
382		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((2,2-difluoro-3-hidroxipropil)(metil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	636,40 (M+H)

[002369] **Ejemplo 383**

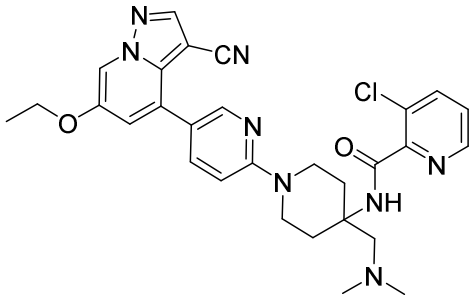


[002370] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002371] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72**, 7 mg, 0,017 mmol) en DMF (0,334 mL), se agregaron ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (5,1 mg,

0,033 mmol), HATU (13 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,015 mL, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 1-10% de MeOH en EtOAc con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (5 mg, 0,0090 mmol, 54% de rendimiento). MS (apci) m/z = 556,2 (M+H).

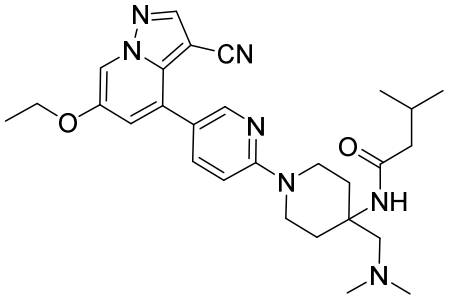
[002372] Ejemplo 384



[002373] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)picolinamida

[002374] A una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72**, 0,050 g, 0,119 mmol) en DMSO (0,795 mL), se agregó ácido 3-cloropicolínico (0,0282 g, 0,179 mmol), y luego base de Hunig (0,0934 mL, 0,536 mmol) y HATU (0,0906 g, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se lavó con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y se extrajeron en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0108 g, 0,0193 mmol, 16,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

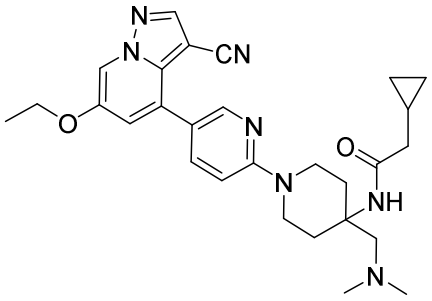
[002375] **Ejemplo 385**



[002376] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002377] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72**, 40 mg, 0,095 mmol) en DCM (0,953 mL), se agregaron cloruro de isovalerilo (11 mg, 0,095 mmol) y TEA (0,027 mL, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (48 mg, 0,095 mmol, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

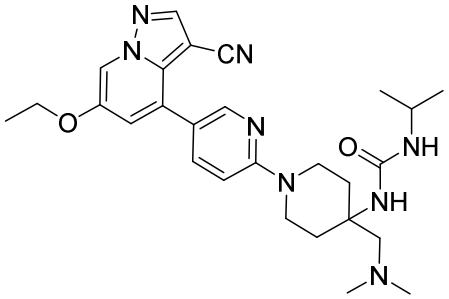
[002378] **Ejemplo 386**



[002379] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-2-ciclopropilacetamida

[002380] El compuesto se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 385**, reemplazando cloruro de isovalerilo por el cloruro de 2-ciclopropilacetilo. LCMS m/z = 502,3 (M+H).

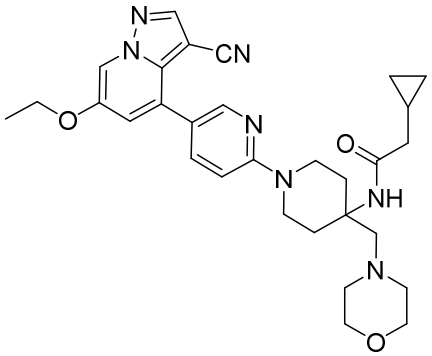
[002381] **Ejemplo 387**



[002382] 1-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-isopropilurea

[002383] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72**, 30 mg, 0,072 mmol) y DIEA (125 µL, 0,715 mmol) en DMA (1,43 mL), se agregó clorformiato de 4-nitrofenilo (17 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó propan-2-amina (31 µL, 0,358 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (4 mg, 11% de rendimiento). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

[002384] **Ejemplo 388**

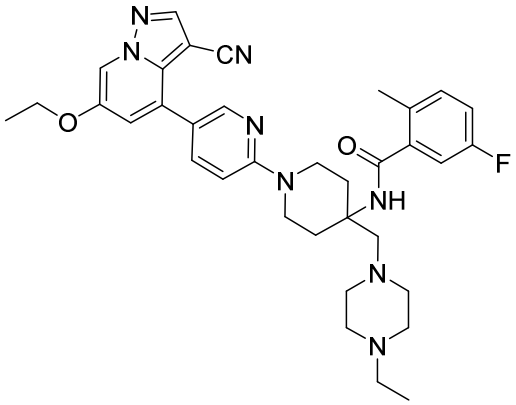


[002385] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-2-ciclopropilacetamida

[002386] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-

il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73**, 30 mg, 0,065 mmol) en DCM (0,650 mL), se agregaron TEA (0,018 mL, 0,13 mmol) y cloruro de ciclopropilacetilo (9,2 mg, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (35 mg, 0,064 mmol, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

[002387] **Ejemplo 389**



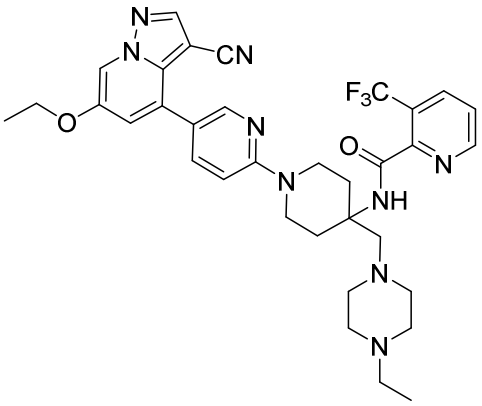
[002388] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002389] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P74**. 20 mg, 0,0356 mmol) en DMF (0,356 mL), se agregaron ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (6,86 mg, 0,0445 mmol), DIEA (0,0311 mL, 0,178 mmol) y HATU (16,9 mg, 0,0445 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos, luego 1-10% de MeOH en EtOAc con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (7 mg, 0,0112 mmol, 31,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 625,4 (M+H).

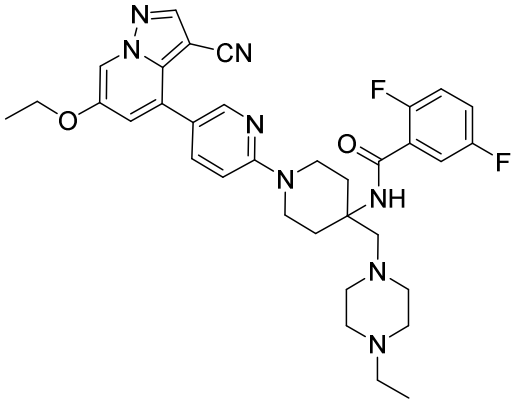
[002390] Los compuestos de la Tabla UU se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 389**, reemplazando ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente

adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla UU

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
390		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamida	662,20(M+H)

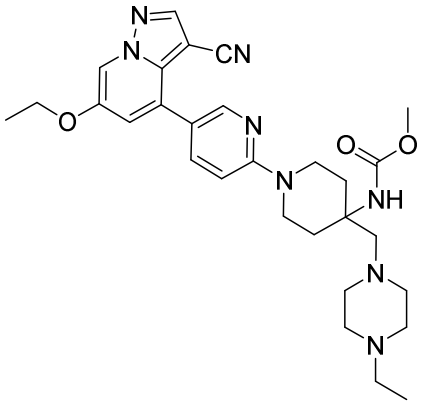
[002391] **Ejemplo 391**



[002392] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2,5-difluorobenzamida

[002393] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74**, 0,0238 g, 0,0606 mmol) en DMSO (0,606 mL), se agregaron DIEA (0,0530 ml, 0,303 mmol), ácido 2,6-difluorobenzoico (0,0192 g, 0,121 mmol), HATU (0,0461 g, 0,121 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (29 mg, 0,023 mmol, 49,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 629,4 (M+H).

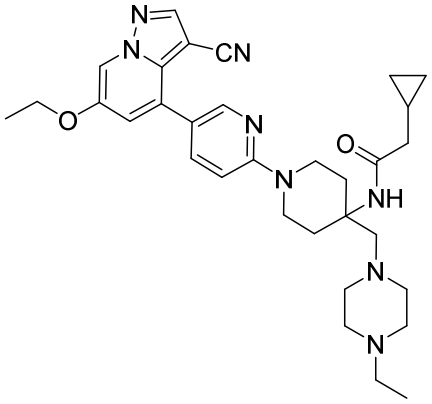
[002394] **Ejemplo 392**



[002395] metil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato.

[002396] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74**, 0,0238 g, 0,0606 mmol) en DCM (0,48 mL), se agregó DIEA (13 µL, 0,072 mmol), y luego cloroformiato de metilo (5 µL, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se filtró, y el filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (1-10% de MeOH en DCM con 0,1-1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,9 mg, 7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

[002397] **Ejemplo 393**

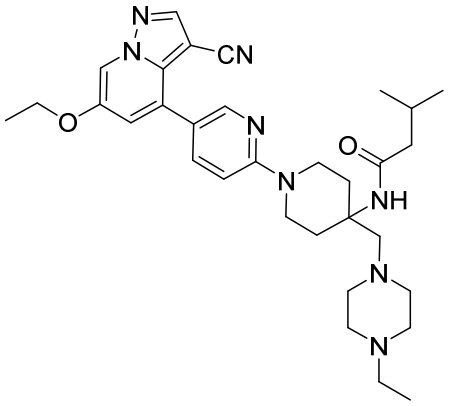


[002398] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2-ciclopropilacetamida

[002399] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74**, 50 mg, 0,10 mmol) en DMA (1,023 mL), se agregaron cloruro de ciclopropilacetilo (15 mg,

0,12 mmol) y TEA (0,029 mL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (45 mg, 0,079 mmol, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 571,4 (M+H).

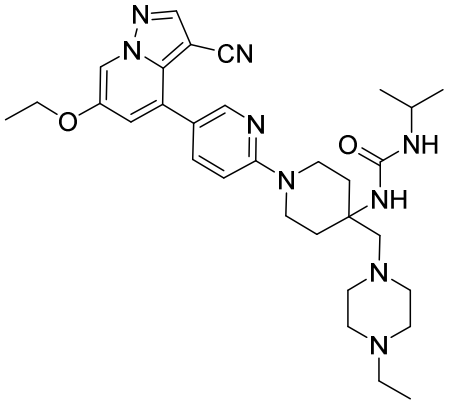
[002400] **Ejemplo 394**



[002401] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002402] El compuesto se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 393**, reemplazando cloruro de 2-ciclopropilacetilo por cloruro de 3-metilbutanoilo. MS (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002403] **Ejemplo 395**

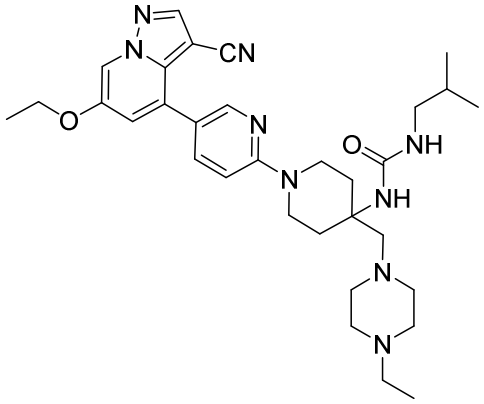


[002404] 1-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-3-isopropilurea

[002405] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74**, 30 mg,

0,061 mmol) y DIEA (107 µL, 0,614 mmol) en DMA (1,228 mL), se agregó clorformiato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de introducir propan-2-amina (26,3 µl, 0,307 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 574,4 (M+H).

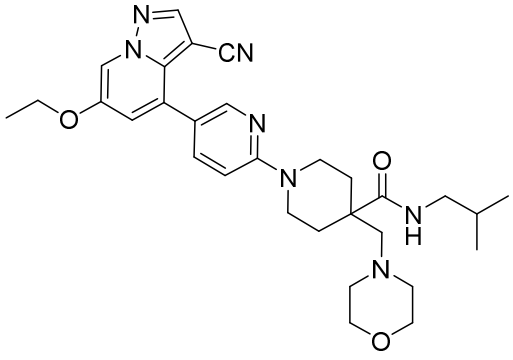
[002406] **Ejemplo 396**



[002407] 1-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-3-isobutilurea

[002408] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 395**, reemplazando propan-2-amina por 2-metilpropan-1-amina. MS (apci) m/z = 588,4 (M+H).

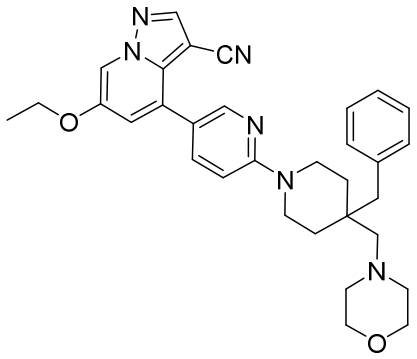
[002409] **Ejemplo 397**



[002410] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-(morfolinometil)piperidin-4-carboxamida

[002411] A una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76**, 101,6 mg, 0,2141 mmol) en DCM (1,0 mL), se agregaron morfolina (0,0942 mL, 1,070 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (226,9 mg, 1,070 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM:IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-30% de MeOH [+2% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (71,1 mg, 0,1303 mmol, 60,86% de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,4 (M+H).

[002412] **Ejemplo 398**

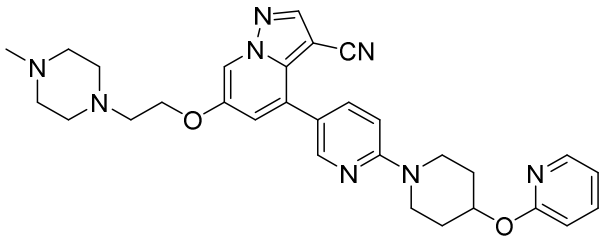


[002413] 4-(6-(4-bencil-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002414] A una solución de 4-(6-(4-bencil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P77**, 10,4 mg, 0,0223 mmol) en DCE (0,75 mL), se agregó morfolina (9,1 mg, 0,104 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (34,0 mg, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente para obtener el compuesto del título (1,6 mg, 0,00295 mmol, 13,2% de rendimiento). MS (apci) m/z =

537,3 (M+H).

[002415] **Ejemplo 399**

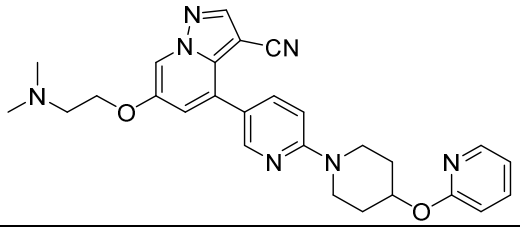
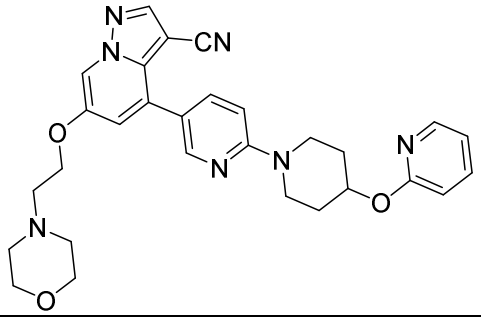
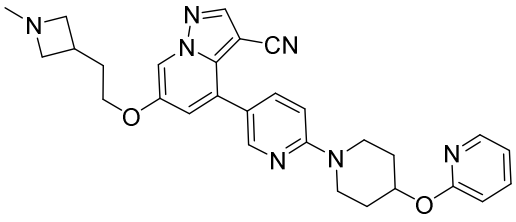
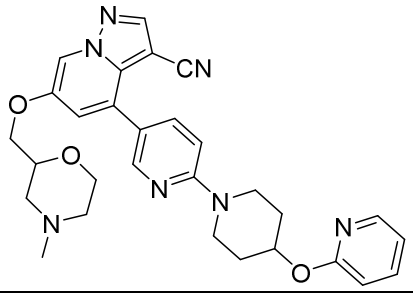
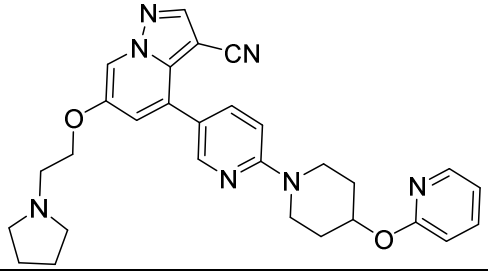


[002416] 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

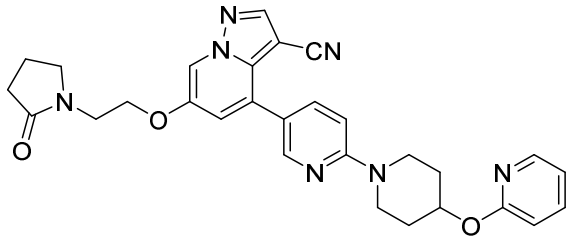
[002417] Una solución de trifenilfosfano (31,7966 mg, 0,121 mmol) en 1:1 DCM:THF (0,6 mL) se enfrió hasta 0°C y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,023 mL, 0,121 mmol) y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se trató con 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P78**, 25,0 mg, 0,0606 mmol) en 1:1 DCM:THF (0,6 mL) y 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazina (13,1 mg, 0,0909 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM:IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (31,5 mg, 0,0526 mmol, 86,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

[002418] Los compuestos de la Tabla VV se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 399**, reemplazando 1-(N-hidroxietil)-4-metil piperazina por el alcohol adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla VV

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
400		6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	484,20(M+H)
401		6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,20(M+H)
402		6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,20 (M+H)
403		6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	526,20 (M+H)
404		4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	510,30 (M+H)

[002419] **Ejemplo 405**

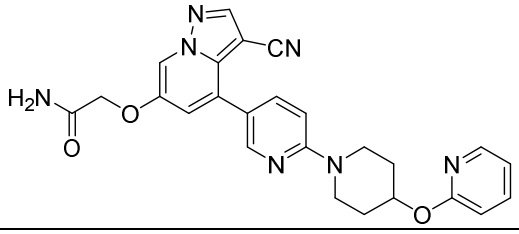


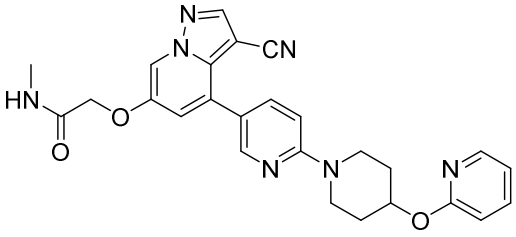
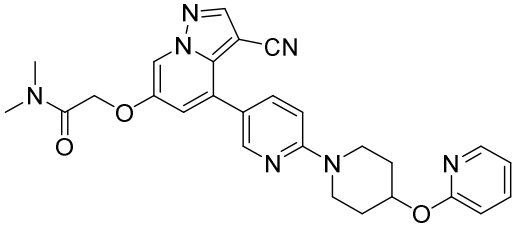
[002420] 6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002421] A una solución de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P78**, 0,010 g, 0,0242 mmol) en DMF (0,8 mL), se agregaron 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona (7,16 mg, 0,0485 mmol), carbonato de potasio (6,7 mg, 0,0485 mmol) y bromuro de sodio (3,24 mg, 0,0315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 72 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se purificó cromatografía de fase inversa C-18 (0-70% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (8 mg, 0,0153 mmol, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

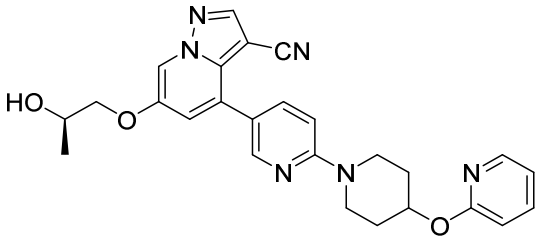
[002422] Los compuestos de la Tabla WW se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 405**, reemplazando 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona por el haluro de alquilo adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla WW

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
406		2-((3-ciano-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)acetamida	470,10 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
407		2-((3-ciano-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N-metilacetamida	484,10(M+H)
408		2-((3-ciano-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida	498,15 (M+H)

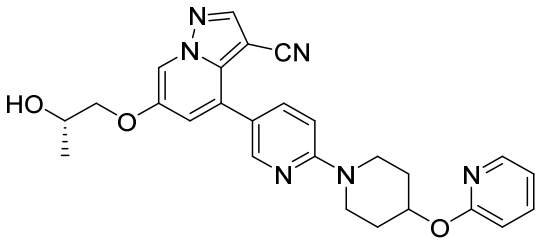
[002423] **Ejemplo 409**



[002424] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002425] A una solución de 6-hidroxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P78**, 1,023 mL, 0,0512 mmol) en DMF (1,0 mL), se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 0,0563 mL, 0,0563 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, en cuyo momento se agregó óxido de R-(+)-propileno (35,8 µL, 0,512 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (8,5 mg, 0,0181 mmol, 35,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

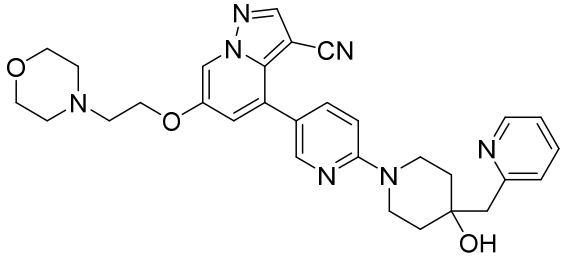
[002426] **Ejemplo 410**



[002427] (S)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002428] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis de **Ejemplo 409**, reemplazando óxido de R-(+)-propileno por óxido de S-(-)-propileno. MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

[002429] **Ejemplo 411**



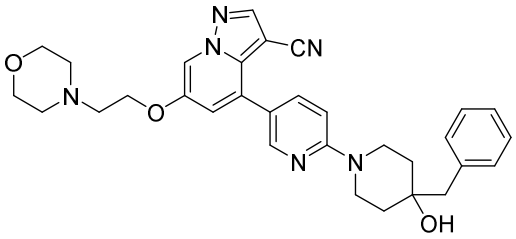
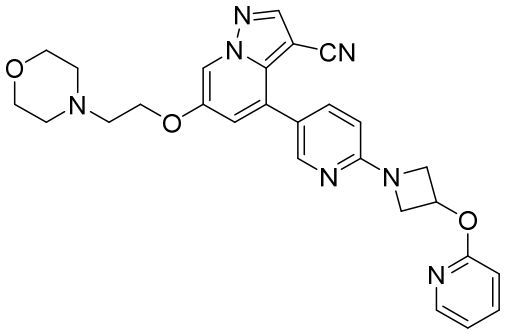
[002430] 4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002431] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79**, 19,7 mg, 0,05362 mmol) en DMSO (1 mL), se agregaron 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato (39,3 mg, 0,1718 mmol) y carbonato de cesio (157,2 mg, 0,4826 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con agua y $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado. La fracción acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro. La mezcla se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (16,9 mg, 0,02505 mmol, 46,72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

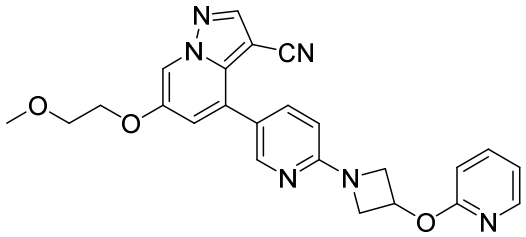
[002432] Los compuestos de la Tabla XX se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 411**, reemplazando 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato por la amina adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título

se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla XX

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
412		4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	539,20 (M+H)
413		6-(2-morfolinoetoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	498,20(M+H)

[002433] **Ejemplo 414**



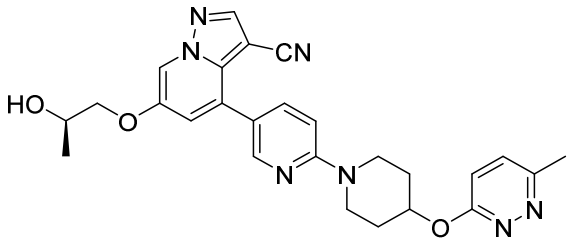
[002434] 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002435] Etapa 1: <u>Preparación de 6-hidroxi-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.</u> A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P66**, 0,250 g, 0,9834 mmol) en DMA (2,458 mL), se agregaron 2-(azetidin-3-iloxi)piridina (0,452 g, 3,010 mmol) y TEA (0,9413 mL, 6,884 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 72 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,1557 g, 0,4050 mmol, 41,19% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

[002436] Etapa 2: Preparación de 6-(2-metoxietoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de 6-hidroxi-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (0,030 g, 0,07804 mmol) en DMF (0,3902 mL), se agregaron carbonato de potasio (0,02157 g, 0,1561 mmol) y 2-bromoetil metiléter (0,01467 mL, 0,1561 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,0108 g, 0,02441 mmol, 31,27% de rendimiento). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

[002437] Ejemplo 415

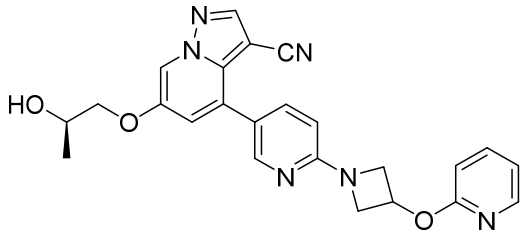


[002438] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002439] A una solución de (R)-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P80**, 0,020 g, 0,0640 mmol) en DMA (0,640 mL), se agregaron 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (0,039 g, 0,202 mmol) y TEA (0,0613 ml, 0,448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 48 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (11 mg, 0,022 mmol, 34% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

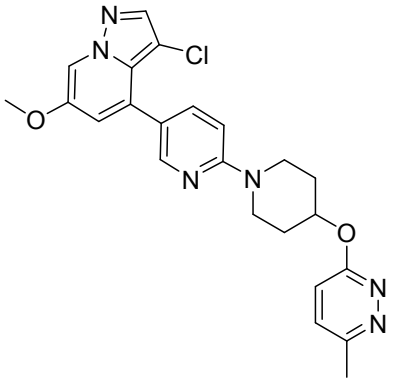
[002440] **Ejemplo 416**



[002441] (R)-6-(2-hidroxipropoxi)-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002442] El compuesto se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 415**, reemplazando 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina por 2-(azetidin-3-iloxi)piridina. MS (apci) m/z = 443,1 (M+H).

[002443] **Ejemplo 417**



[002444] 3-cloro-6-metoxi-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina

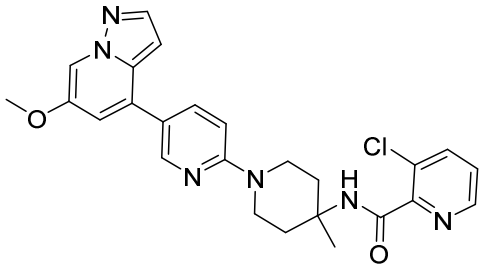
[002445] Etapa 1: <u>Preparación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina.</u> A una mezcla de 4-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (10,0 g, 44,04 mmol) en 1,4-dioxano (88,08 mL), se agregaron 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (11,79 g, 52,85 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,018 g, 0,8808 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2M, 46,24 mL, 92,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se agitó durante 4 h. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío, luego se absorbió en MTBE y se agitó durante 30 min más. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (4,616 g, 18,98 mmol, 43,09% de rendimiento) en suficiente rendimiento para la etapa 2. MS (apci) m/z = 244,0 (M+H).

[002446] Etapa 2: Preparación de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (1,00 g, 4,11 mmol) en DCM (27,4 mL) se trató con NCS (0,549 g, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en NaOH 2M y se extrajo con 10% de IPA en DCM en una frita del PS. El extracto orgánico se concentró al vacío, y el residuo se trituró con Et_2O. El sólido se aisló en una frita de vidrio para obtener el compuesto del título (0,98 g, 3,53 mmol, 85,8% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 278,0 (M+H).

[002447] Etapa 3: Preparación de 3-cloro-6-metoxi-4-(6-(4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 0,11 mmol) en DMSO (0,2 mL), se agregaron 3-metil-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (31 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en NaOH 2M y se extrajo con 10% de IPA en DCM en una frita del PS. El extracto orgánico se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (14 mg, 0,031 mmol, 29% de rendimiento). MS (apci) m/z = 451,2 (M+H).

[002448] **Ejemplo 418**



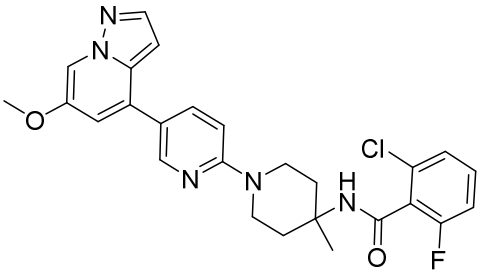
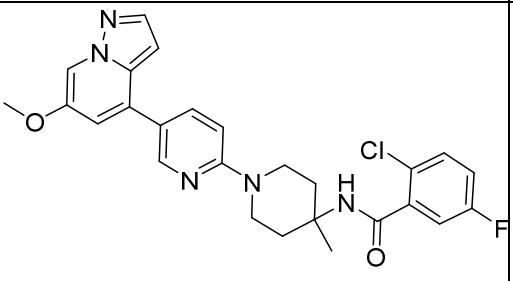
[002449] 3-cloro-N-(1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002450] A una mezcla de 1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-

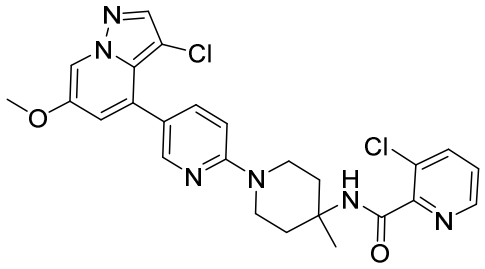
metilpiperidin-4-amina (0,057 g, 0,169 mmol) en DMSO (1,13 mL), se agregaron ácido 3-cloropicolínico (0,0399 g, 0,253 mmol), DIEA (0,132 mL, 0,760 mmol) y HATU (0,128 g, 0,338 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con DCM y se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,0501 g, 0,105 mmol, 62,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[002451] Los compuestos de la Tabla YY se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 418**, reemplazando ácido 3-cloropicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla YY

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
419		2-cloro-6-fluoro-N-(1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	494,20 (M+H)
420		2-cloro-5-fluoro-N-(1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	494,20(M+H)

[002452] **Ejemplo 421**

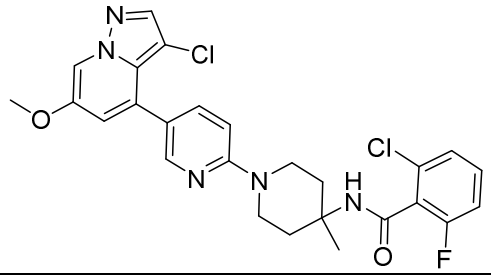


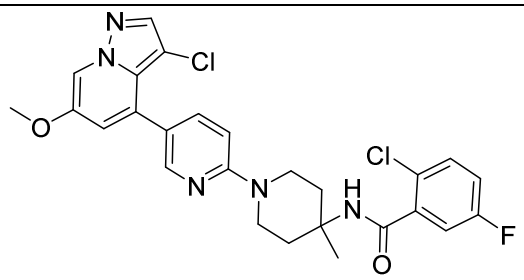
[002453] 3-cloro-N-(1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002454] A una mezcla de 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina (0,057 g, 0,153 mmol) en DMSO (1,02 mL), se agregaron ácido 3-cloropicolínico (0,0362 g, 0,230 mmol), DIEA (0,120 mL, 0,690 mmol) y HATU (0,117 g, 0,307 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-99% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,0415 g, 0,0811 mmol, 52,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 511,2 (M^+).

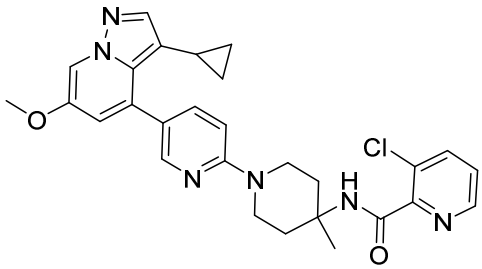
[002455] Los compuestos de la Tabla ZZ se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 421**, reemplazando ácido 3-cloropicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla ZZ

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
422		2-cloro-N-(1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-fluorobenzamida	528,20 (M^+)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
423		2-cloro-N-(1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida	528,20 (M^+)

[002456] **Ejemplo 424**



[002457] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002458] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. A una solución de ter-butil (1-(5-(6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P81**, 0,806 g, 1,84 mmol) en DCM (12,3 mL), se agregó NBS (0,328 g, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,839 g, 1,62 mmol, 88% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 518,1 (M+H+1).

[002459] Etapa 2: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. A una mezcla de ter-butil (1-(5-(3-bromo-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (0,250 g, 0,484 mmol) en una mezcla bifásica de tolueno (2,42 mL) y agua (0,4 mL), se agregaron ácido ciclopropilborónico (0,0832 g, 0,968 mmol), fosfato de potasio (0,308 g, 1,45 mmol), acetato de paladio(II) (0,0109 g, 0,0484 mmol) y triciclopentilfosfina (0,0272 g, 0,0968 mmol). La mezcla de reacción se

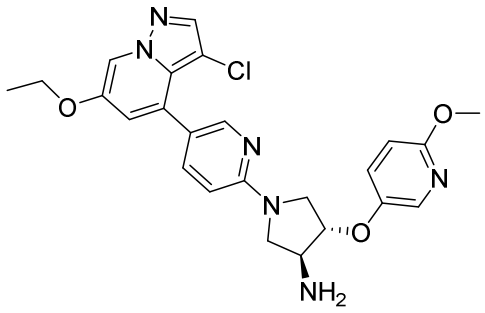
agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,061 g, 0,128 mmol, 26% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

[002460] Etapa 3: Preparación de 1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina

[002461] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (0,060 g, 0,13 mmol) en DCM (12 mL) se trató con TFA (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,047 g, 0,12 mmol, 99% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 378,2 (M+H).

[002462] Etapa 4: Preparación de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. A una mezcla de 1-(5-(3-ciclopropil-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina (0,047 g, 0,125 mmol) en DMSO (0,830 mL), se agregaron ácido 3-cloropicolínico (0,0294 g, 0,187 mmol), DIEA (0,0976 mL, 0,560 mmol) y HATU (0,0947 g, 0,249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con DCM y se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,0441 g, 0,0853 mmol, 68,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 517,2 (M^+).

[002463] **Ejemplo 425**



[002464] (3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-3-amina

[002465] Etapa 1: Preparación de 4-bromo-3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 4-bromo-3-cloropirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (**Intermediario P84**, 2,5 g, 10,1 mmol) en DMA (150 mL), se agregaron carbonato de potasio (14,0 g, 101 mmol) y yodoetano (2,45 mL, 30,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2,00 g, 7,26 mmol, 72% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 277,0 (M+H).

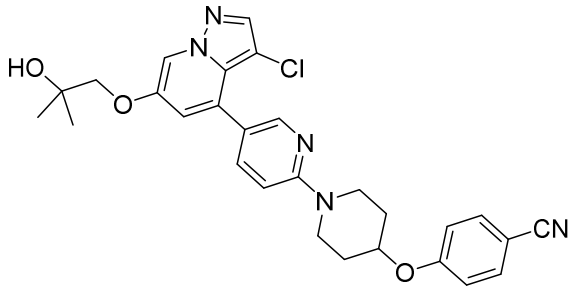
[002466] Etapa 2: Preparación de 3-cloro-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina. A una solución de 4-bromo-3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (18 mL), se agregaron 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,1 g, 4,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,21 g, 0,18 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2M, 9,1 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se roció con N_2 y se agitó a 90°C durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se sometió a ultrasonido durante 5 min. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío y se lavó en el filtro con Et_2O para obtener el compuesto del título (0,4 g, 1,4 mmol, 38% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 292,1 (M+H).

[002467] Etapa 3: Preparación de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato. A una solución de 3-cloro-6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina (0,100 g, 0,343 mmol) en DMSO (1 mL), se agregaron DIEA (0,296 mL, 1,71 mmol) y ter-butil ((3S,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (0,139 g, 0,686 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a 95°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se enfrió hasta 0°C. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío, luego se absorbió en 1:1 MTBE/pentano. La suspensión se sometió a ultrasonido durante 20 min, y los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (0,148 g, 0,312 mmol, 91,1% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 4. MS (apci) m/z = 474,15 (M+H).

[002468] Etapa 4: Preparación de (3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-3-amina. A una solución de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (0,040 g, 0,0844 mmol) en 1:1 THF/DCM (0,8 mL), se agregaron 6-metoxipiridin-3-ol (0,0211 g, 0,169 mmol) y trifenilfosfano (0,0443 g, 0,169 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con el uso de una frita del PS, se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío, y el residuo se absorbió en HCl 6M en IPA y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, se absorbió en agua y NaOH 2M, luego se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con el uso de una frita del PS, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-35% de [9:1 MeOH/NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente para obtener el compuesto del título (0,004 g, 0,00832 mmol, 9,85% de rendimiento). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

[002469] **Ejemplo 426**



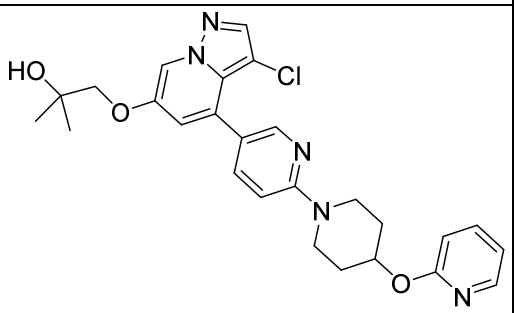
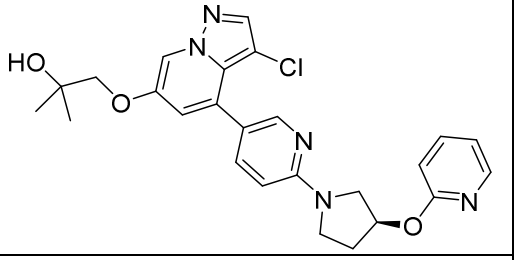
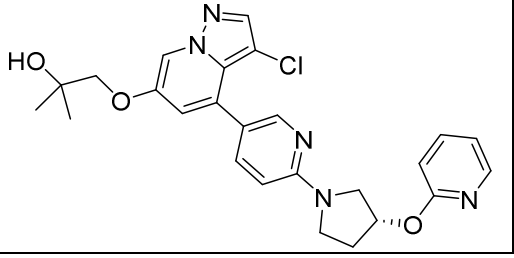
[002470] 4-((1-(5-(3-cloro-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

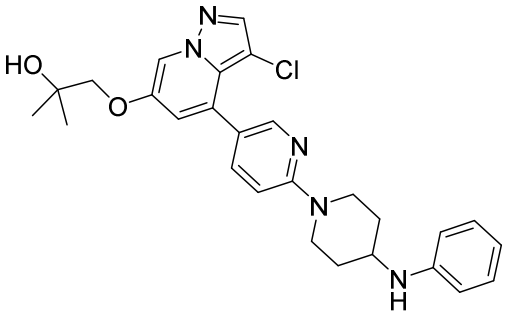
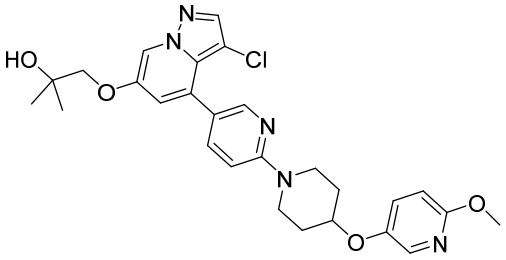
[002471] A una solución de 1-((3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (**Intermediario P85**, 0,026 g, 0,077 mmol) en DMA (0,5

mL), se agregaron TEA (0,024 g, 0,23 mmol) y 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (0,023 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (0,012 g, 0,023 mmol, 30% de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

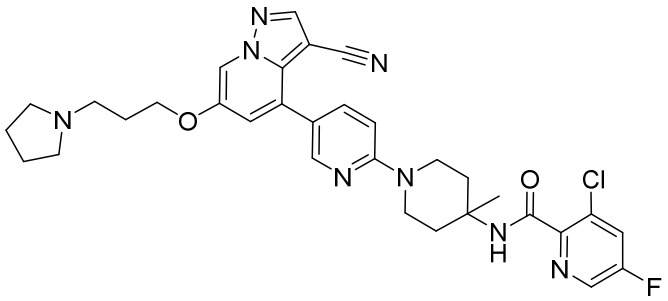
[002472] Los compuestos de la Tabla AAA se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 426**, reemplazando 4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo por el reactivo de amina adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla AAA

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
427		1-((3-cloro-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	494,20 (M+H)
428		(S)-1-((3-cloro-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	480,20 (M+H)
429		(R)-1-((3-cloro-4-(6-(3-(piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	480,20 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
430		1-((3-cloro-4-(6-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	492,20 (M+H)
431		1-((3-cloro-4-(6-(4-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol	524,20 (M+H)

[002473] **Ejemplo 432**



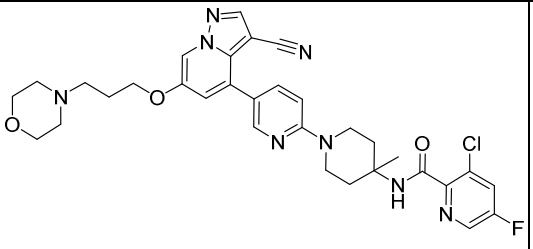
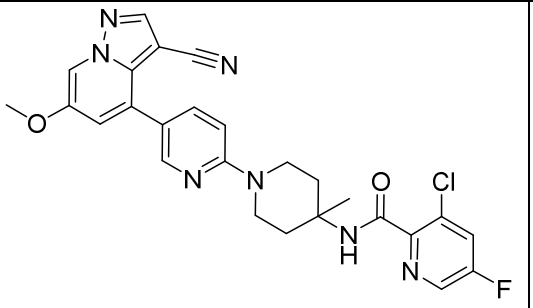
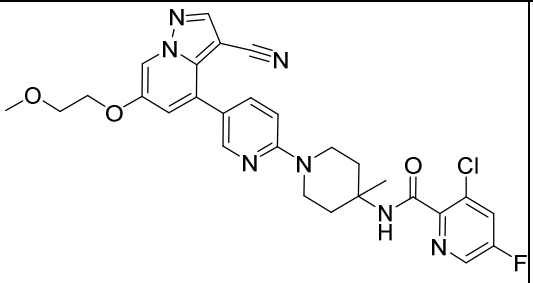
[002474] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida

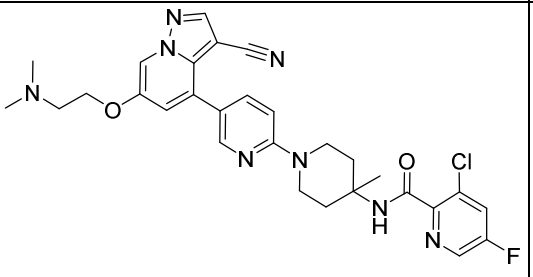
[002475] A una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida (**Intermediario P86**, 0,035 g, 0,0692 mmol) en DMA (0,692 mL), se agregó carbonato de potasio (0,0478 g, 0,346 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón, luego se agregó 1-(3-cloropropil)-pirrolidina (0,0204 g, 0,138 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (5-75% de ACN en agua [+ 2% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se

filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,0186 g, 0,0301 mmol, 43,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 617,3 (M+H).

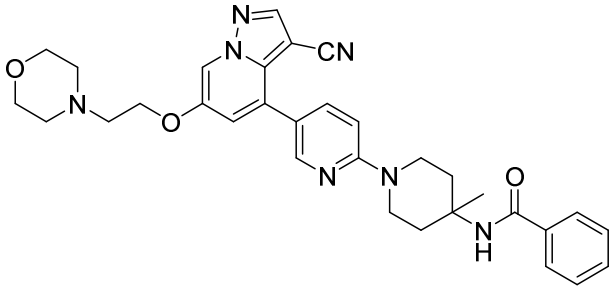
[002476] Los compuestos de la Tabla BBB se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 432**, reemplazando 1-(3-cloropropil)-pirrolidina por el haluro de alquilo adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla BBB

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
433		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	633,30 (M+H)
434		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	520,2 (M+H)
435		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	564,20 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
436		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	577,20 (M+H)

[002477] **Ejemplo 437**



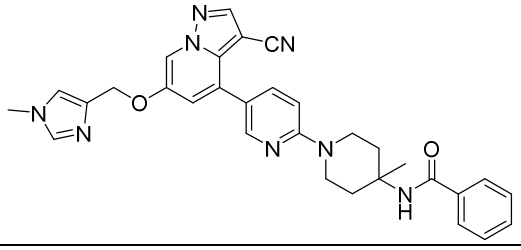
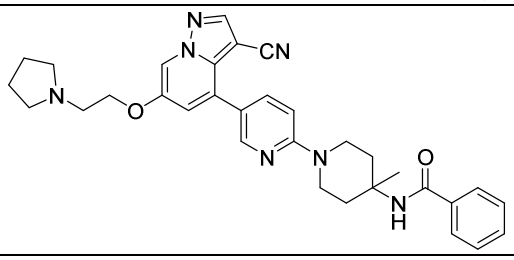
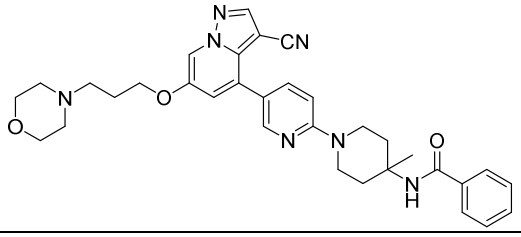
[002478] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[002479] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P87**, 30,3 mg, 0,0670 mmol) en DMA (0,7 mL), se agregaron 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato (24,9 mg, 0,134 mmol) y carbonato de cesio (109 mg, 0,335 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (22,3 mg, 0,0394 mmol, 58,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 566,3 (M+H).

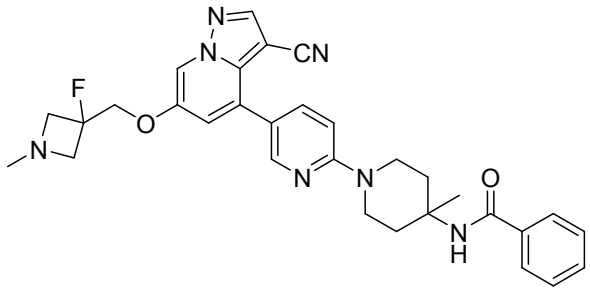
[002480] Los compuestos de la Tabla CCC se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 437**, reemplazando 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato por el haluro de alquilo adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título

se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla CCC

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
438		N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	547,30 (M+H)
439		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	550,30 (M+H)
440		N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida	580,30 (M+H)

[002481] **Ejemplo 441**



[002482] N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

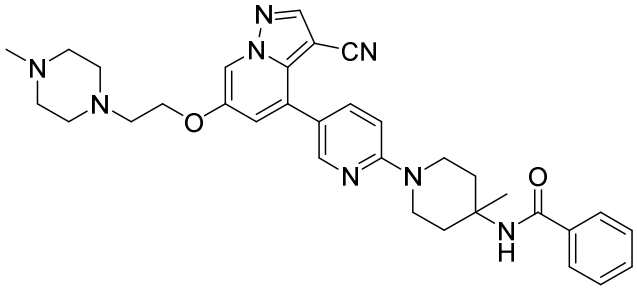
[002483] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P87**, 44,8 mg, 0,0990 mmol) en DMA (1 mL), se agregaron ter-butil 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (53,1 mg, 0,198 mmol) y carbonato de cesio (161 mg, 0,495 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 63 mg, 0,099 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 640,25 (M+H).

[002484] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida. Una solución de ter-butil 3-(((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,5 mL, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (29,5 mg, 0,055 mmol, 55,2% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

[002485] Etapa 3: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (29,5 mg, 0,055 mmol) en 1:1 DCM:MeOH (1,1 mL), se agregó formaldehído (21 µL, 0,273 mmol), y luego $NaBH(AcO)_3$ (58 mg, 0,273 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (24 mg, 78% de rendimiento). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

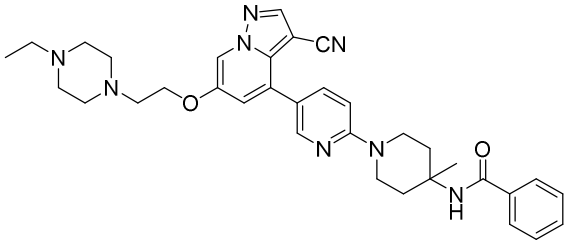
[002486] **Ejemplo 442**



[002487] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[002488] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P88**, 32,7 mg, 0,0579 mmol) en 1:1 DCM/MeOH (1 mL), se agregaron formaldehído (0,0218 mL, 0,290 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (61,4 mg, 0,290 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (21,4 mg, 0,0370 mmol, 63,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 579,4 (M+H).

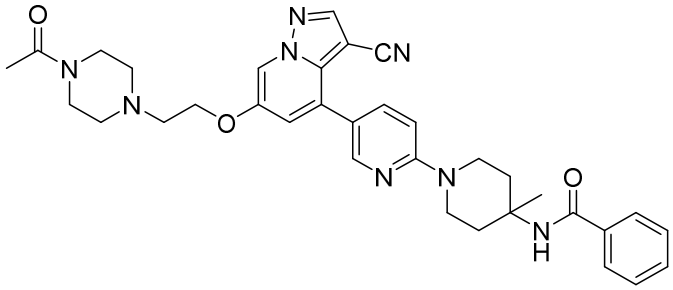
[002489] **Ejemplo 443**



[002490] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[002491] El compuesto se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 442**, reemplazando formaldehído por acetaldehído. MS (apci) m/z = 593,4 (M+H).

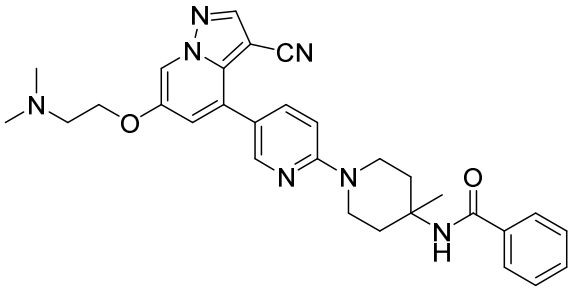
[002492] **Ejemplo 444**



[002493] N-(1-(5-(6-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

[002494] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P88**, 46,4 mg, 0,0822 mmol) en DCM (1 mL), se agregó TEA (0,0557 mL, 0,411 mmol), luego cloruro de acetilo (0,164 mL, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (1-30% de [MeOH + 2% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (24,7 mg, 0,0407 mmol, 49,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 607,4 (M+H).

[002495] **Ejemplo 445**



[002496] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida

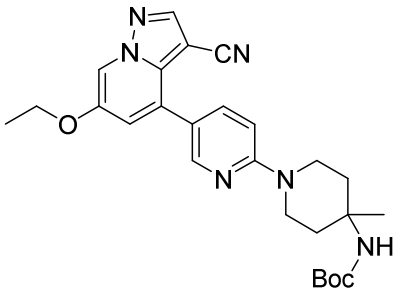
[002497] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P87**, 64,2 mg, 0,142 mmol) en DMA (1,5

mL), se agregaron bromuro de 2-(Boc-amino)etilo (63,6 mg, 0,284 mmol) y carbonato de cesio (231 mg, 0,709 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 84,6 mg, 0,142 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 596,3 (M+H).

[002498] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida. Una solución de ter-butil (2-((4-(6-(4-benzamido-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato (84,6 mg, 0,142 mmol) en DCM (0,75 mL) se trató con TFA (0,75 mL, 9,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (17,9 mg, 0,0361 mmol, 25,5% de rendimiento en dos etapas). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

[002499] Etapa 3: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida. A una solución de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)benzamida (18 mg, 0,036 mmol) en 1:1 DCM:MeOH (0,5 mL), se agregó formaldehído (27 µL, 0,36 mmol), y luego $NaBH(AcO)_3$ (77 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con 4:1 DCM:IPA. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (9 mg, 49% de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,3 (M+H).

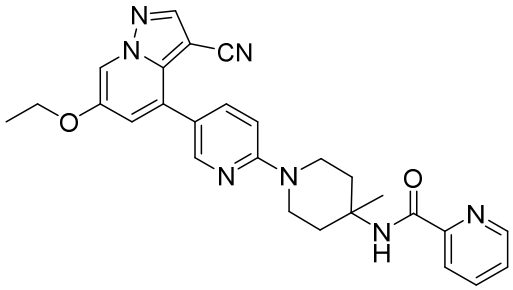
[002500] **Ejemplo 446**



[002501] ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002502] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 106,2 mg, 0,3762 mmol) en DMSO (1 mL), se agregaron ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (201,6 mg, 0,9406 mmol) y carbonato de cesio (858,1 mg, 2,634 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (159,2 mg, 0,3274 mmol, 87,01% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

[002503] **Ejemplo 447**

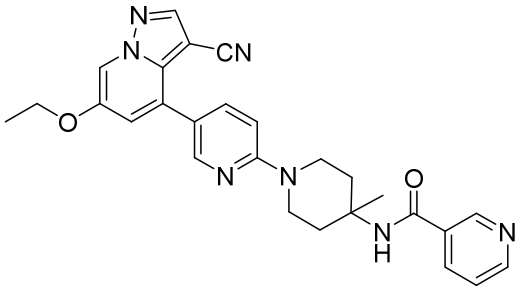


[002504] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002505] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P89**, 25,6 mg, 0,0680 mmol) en DCM (0,136 mL), se agregaron ácido 2-picolínico (10,9 mg, 0,0884 mmol), HATU (31,0 mg, 0,0816 mmol) y DIEA (0,0474 mL, 0,272 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua y se concentró al vacío. El residuo

se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de EtOAc en hexanos, luego 0-10% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (23 mg, 0,0473 mmol, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

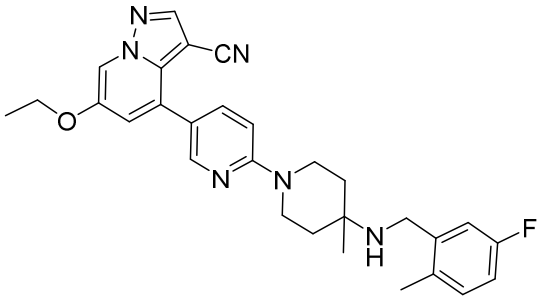
[002506] **Ejemplo 448**



[002507] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)nicotinamida

[002508] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito para la síntesis de **Ejemplo 447**, reemplazando ácido 2-picolínico por ácido nicotínico. MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

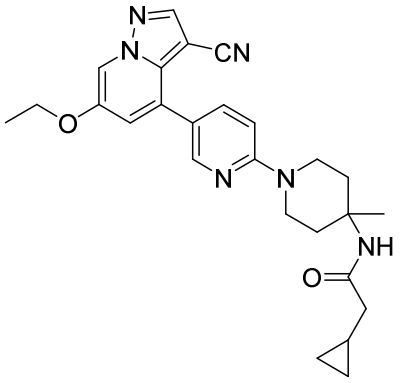
[002509] **Ejemplo 449**



[002510] 6-etoxi-4-(6-(4-((5-fluoro-2-metilbencil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002511] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo clorhidrato (**Intermediario P89**, 26 mg, 0,0630 mmol) en DMF (0,315 mL) se agregó TEA (0,018 mL, 0,126 mmol) y se agitó durante 5 min, en cuyo momento se agregaron 5-fluoro-2-metilbenzaldehído (13,0 mg, 0,0944 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (66,7 mg, 0,315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,0401 mmol, 63,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[002512] **Ejemplo 450**

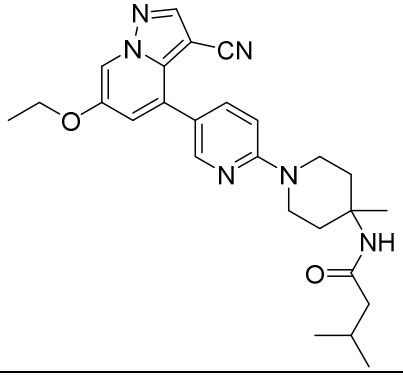
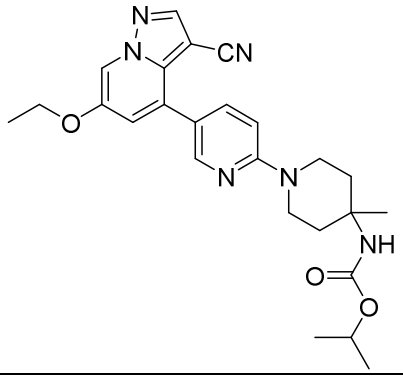


[002513] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-ciclopropilacetamida

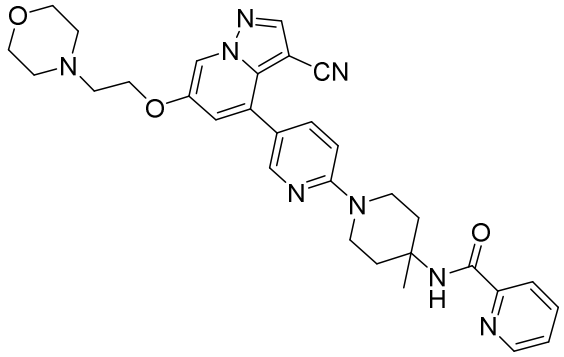
[002514] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P89**, 4,3 mg, 0,0114 mmol) en DCM (0,5 mL), se agregaron DIEA (2,95 mg, 0,0228 mmol) y cloruro de 2-ciclopropilacetilo (1,63 mg, 0,0137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con 4:1 DCM/IPA. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl 2M, agua y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,3 mg, 0,00502 mmol, 43,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 459,2 (M+H).

[002515] Los compuestos de la Tabla DDD se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 450**, reemplazando cloruro de 2-ciclopropilacetilo por el cloruro de acilo o cloroformiato adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla DDD

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
451		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamida	461,20 (M+H)
452		isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato	463,20 (M+H)

[002516] **Ejemplo 453**



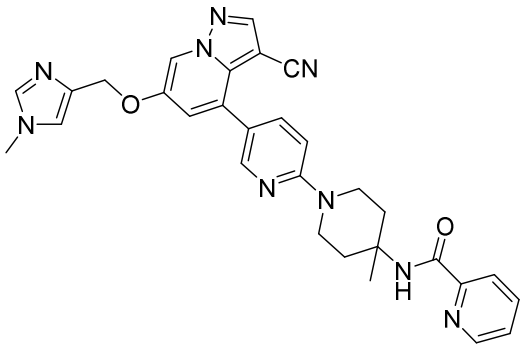
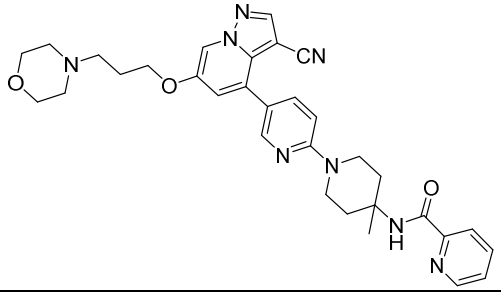
[002517] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

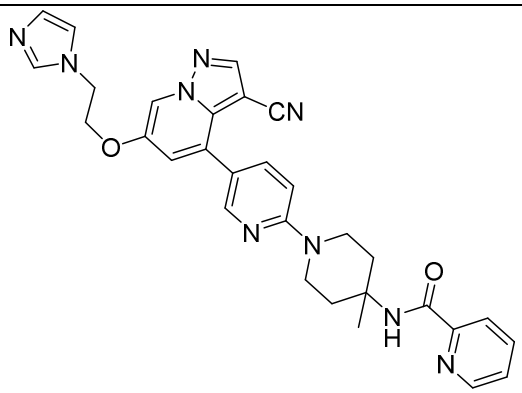
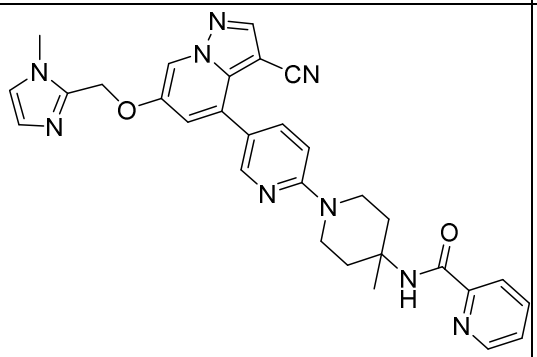
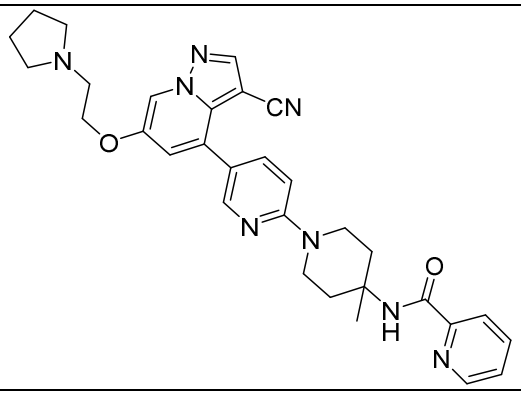
[002518] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P90**, 40 mg, 0,0882 mmol) en DMA (0,882 mL), se agregaron 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato (32,8 mg, 0,176 mmol) y carbonato de cesio (144 mg, 0,441 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con agua y

$NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (15,0 mg, 0,0265 mmol, 30,0% de rendimiento). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H).

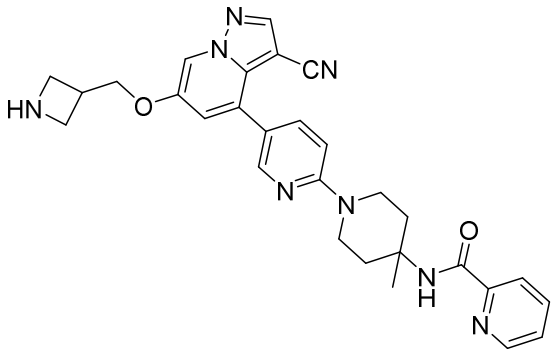
[002519] Los compuestos de la Tabla EEE se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 453**, reemplazando 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato por el haluro de alquilo adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla EEE

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
454		N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	548,30 (M+H)
455		N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	581,30 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
456		N-(1-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	548,30 (M+H)
457		N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	548,30 (M+H)
458		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	551,30 (M+H)

[002520] **Ejemplo 459**

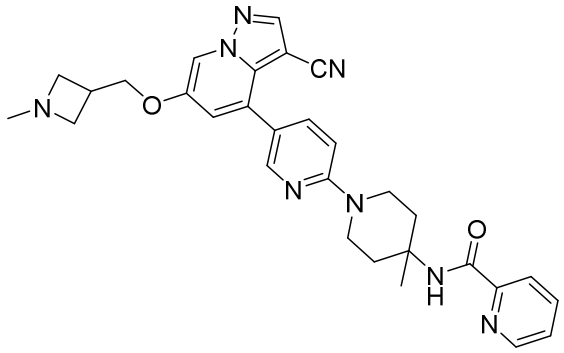


[002521] N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002522] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P90**, 40 mg, 0,088 mmol) en DMA (0,882 mL), se agregaron ter-butiléster del ácido 3-bromometil-azetidin-1-carboxílico (22 mg, 0,088 mmol) y carbonato de cesio (144 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (15,0 mg, 0,0265 mmol, 30,0% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 623,3 (M+H).

[002523] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato (55 mg, 0,088 mmol) en una mezcla 1:1 (v/v) de DCM:TFA (883 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (46 mg, 0,088 mmol, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 523,3 (M+H).

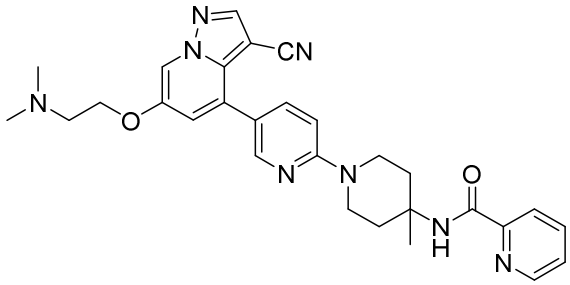
[002524] **Ejemplo 460**



[002525] N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002526] A una solución de N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 459**, 46 mg, 0,088 mmol) en DCM (1,760 mL), se agregaron formaldehído (0,066 mL, 0,88 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (9,4 mg, 0,017 mmol, 20% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

[002527] **Ejemplo 461**



[002528] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002529] Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-

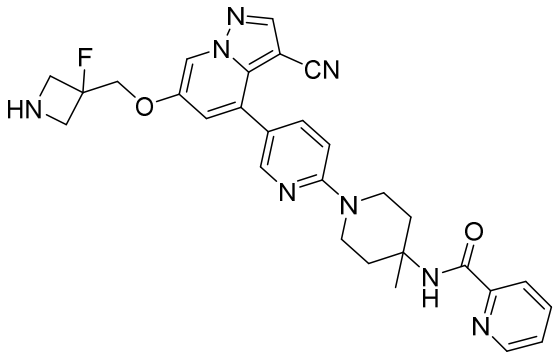
metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P90**, 40 mg, 0,088 mmol) en DMA (0,882 mL), se agregaron bromuro de 2-(Boc-amino)etilo (20 mg, 0,088 mmol) y carbonato de cesio (144 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento teórico asumido, 53 mg, 0,088 mmol) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 597,3 (M+H).

[002530] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. Una solución de ter-butil (2-((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)carbamato (53 mg, 0,089 mmol) en una mezcla 1:1 (v/v) de DCM:TFA (0,89 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (34 mg, 0,068 mmol, 77% de rendimiento en dos etapas) en suficiente pureza para la etapa 3. MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

[002531] Etapa 3: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. A una solución de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (34 mg, 0,0685 mmol) en DCM (1,369 mL), se agregaron formaldehído (0,051 mL, 0,685 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (72,6 mg, 0,342 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La película resultante se trituró con DCM/hexanos y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (10,5 mg,

0,0198 mmol, 29% de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H).

[002532] **Ejemplo 462**



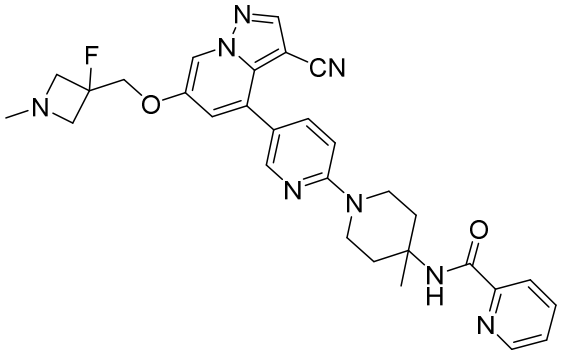
[002533] N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002534] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P90**, 40 mg, 0,088 mmol) en DMA (0,882 mL), se agregaron 1-boc-3-bromometil-azetidina (24 mg, 0,088 mmol) y carbonato de cesio (144 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con agua y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (54 mg, 0,084 mmol, 96% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 641,3 (M+H).

[002535] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. Una solución de ter-butil 3-(((3-ciano-4-(6-(4-metil-4-(picolinamido)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (54 mg, 0,084 mmol) en una mezcla 1:1 (v/v) de DCM:TFA (0,84 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó en

$Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (5,0 mg, 11% de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

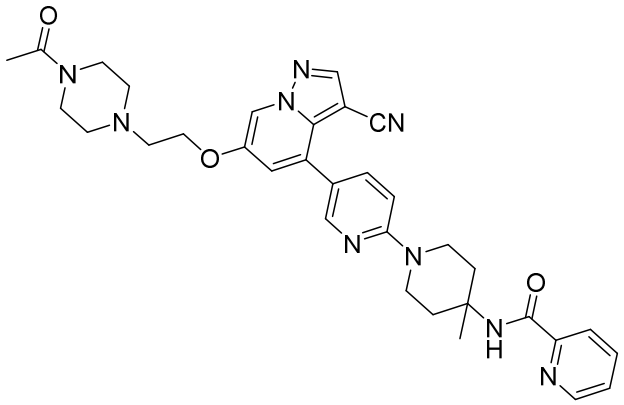
[002536] Ejemplo 463



[002537] N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002538] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 462**, 35 mg, 0,065 mmol) en DCM (1,295 mL), se agregaron formaldehído (0,048 mL, 0,65 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (19 mg, 0,034 mmol, 53% de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

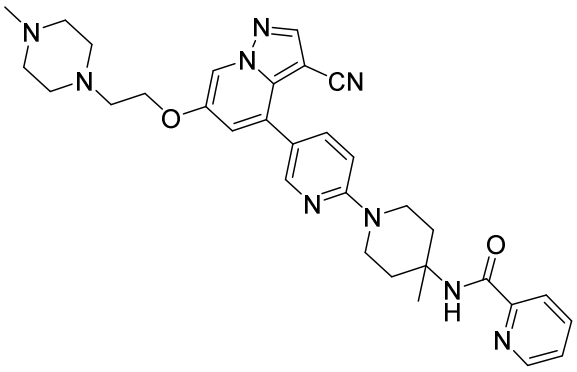
[002539] **Ejemplo 464**



[002540] N-(1-(5-(6-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002541] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P91**, 35 mg, 0,0619 mmol) en DCM (0,619 mL), se agregaron TEA (0,00862 mL, 0,0619 mmol) y cloruro de acetilo (0,124 mL, 0,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (27,7 mg, 0,0456 mmol, 73,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 608,3 (M+H).

[002542] **Ejemplo 465**

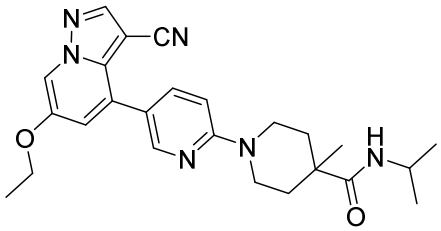


[002543] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-

il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002544] A una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P91**, 40 mg, 0,0707 mmol) en DCM (1,414 mL), se agregaron formaldehído (0,0526 mL, 0,707 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (74,9 mg, 0,354 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 0,1% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y $NaCl_{(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-10% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (15,4 mg, 37,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 580,3 (M+H).

[002545] **Ejemplo 466**



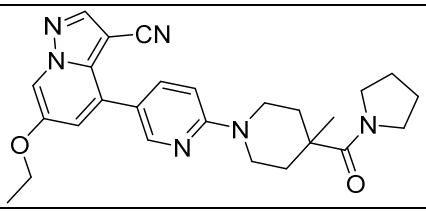
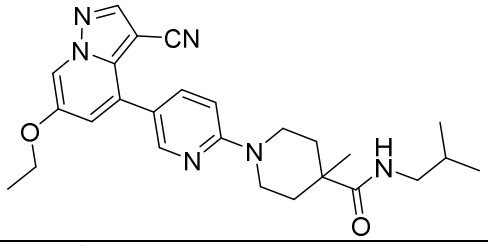
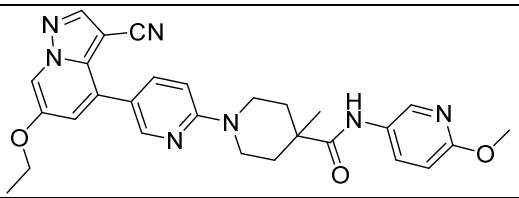
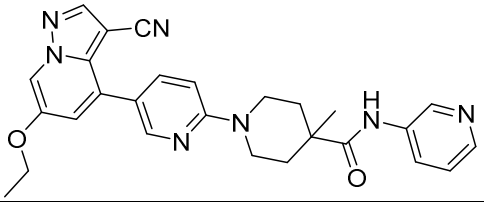
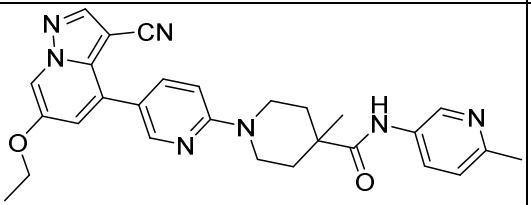
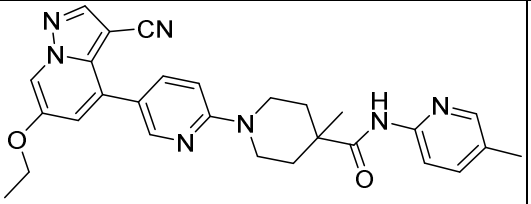
[002546] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isopropil-4-metilpiperidin-4-carboxamida

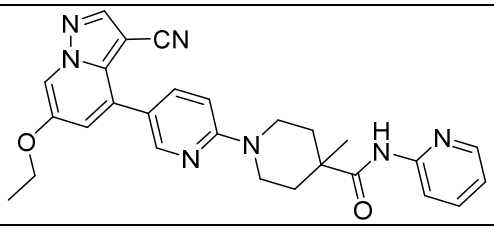
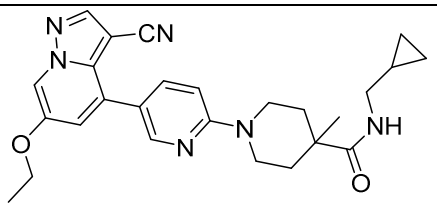
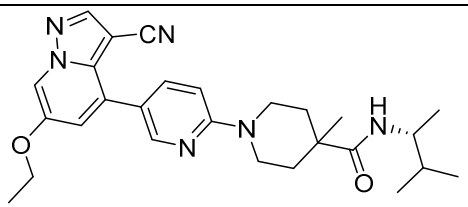
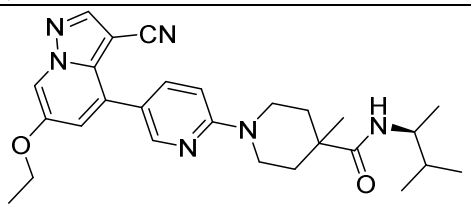
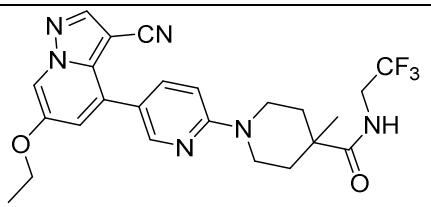
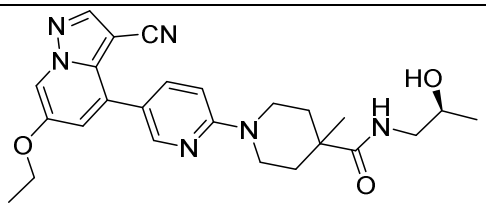
[002547] A una solución de ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (**Intermediario P92**, 38,2 mg, 0,0942 mmol) en DCM (0,942 mL), se agregaron HATU (43,0 mg, 0,113 mmol), DIEA (0,033 mL, 0,188 mmol) y propan-2-amina (0,009 mL, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C-18 (5-95% de ACN en agua [+ 2% de TFA] como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM/IPA y se lavaron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. El extracto orgánico se secó en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (32,4 mg, 0,0726 mmol, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

[002548] Los compuestos de la Tabla FFF se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 466**, reemplazando propan-2-

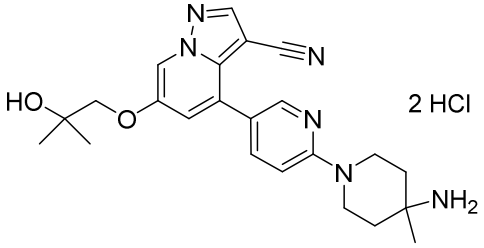
amina por el componente de acoplamiento de amina adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron limpiamente luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado (y de ser necesario se convirtieron en base libre).

Tabla FFF

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
467		6-etoxi-4-(6-(4-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	459,25 (M+H)
468		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-metilpiperidin-4-carboxamida	461,25 (M+H)
469		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxamida	512,20 (M+H)
470		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida	482,20 (M+H)
471		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidin-4-carboxamida	496,20 (M+H)
472		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida	496,20 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z
473		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida	482,20 (M+H)
474		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida	459,20 (M+H)
475		(R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(3-metilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida	475,30 (M+H)
476		(S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(3-metibutan-2-il)piperidin-4-carboxamida	475,30 (M+H)
477		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carboxamida	487,20 (M+H)
478		(S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-(2-hidroxipropil)-4-metilpiperidin-4-carboxamida	463,20 (M+H)

[002549] **Ejemplo 479**



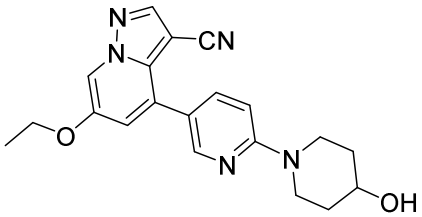
[002550] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002551] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42;** 2,535 g, 7,768 mmol) en DMSO (6,1 mL) se trató secuencialmente con ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (1,998 mg, 9,322 mmol) y DIEA (4,06 mL, 23,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 80 mL de agua y se diluyó con 80 mL de heptano y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con 25 mL de agua y luego 25 mL de heptano. Los sólidos aislados se secaron al vacío durante 18 horas para obtener el compuesto del título (4,04 g, 99,9% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H)

[002552] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (4,04 g, 7,76 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió hasta 0°C. La reacción se trató con TFA (5,98 mL) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL) y se enfrió hasta 0°C, y luego se trató con ácido clorhídrico, solución 5 a 6N en 2-propanol (15,5 mL, 77,5 mmol) y se agitó durante 15 min a 0°C. La reacción se diluyó con 20 mL de MTBE, se filtró, y los sólidos se enjuagaron con 20 mL de 1:1 MTBE: MeOH. Los sólidos aislados se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (3,37 g, 88% de rendimiento). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

[002553] **Ejemplo 480**

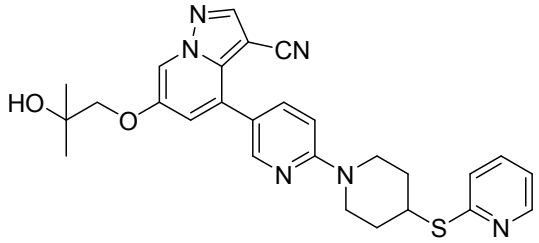


[002554] 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002555] A una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 0,500 g, 1,77 mmol) en DMSO (3,5 mL), se agregaron

TEA (0,741 mL, 5,31 mmol) y piperidin-4-ol (269 mg, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración al vacío para obtener el compuesto del título (501 mg, 1,38 mmol, 77,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

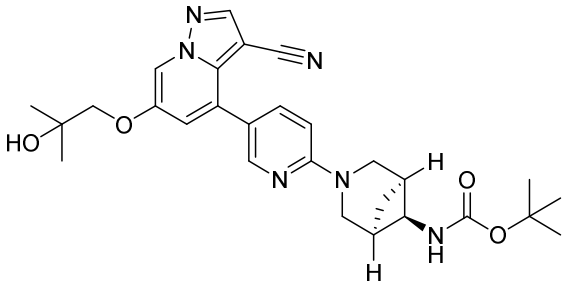
[002556] **Ejemplo 481**



[002557] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-(piridin-2-iltio)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002558] A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 210 mg, 0,64 mmol) y 2-(piperidin-4-ilsulfanil)piridina (357 mg, 1,84 mmol) en DMA (1,6 mL), se agregó TEA (628 µL, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (10-90% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (20 mg, 61% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

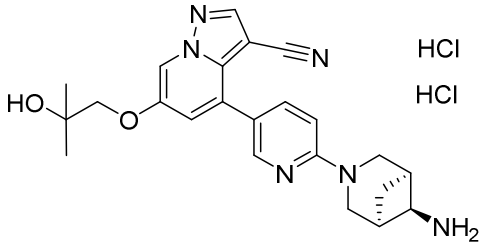
[002559] **Ejemplo 482**



[002560] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 200 mg, 0,57

mmol) y ter-butil ((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato(169 mg, 0,80 mmol) en DMSO (0,57 mL), se agregó DIEA (298 µL, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche en una atmósfera de $N_{2(g)}$ a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5,7 mL). La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua (3x5 mL) y luego con MTBE (3x5mL). Los sólidos aislados se secaron al vacío mientras que el filtrado de MTBE se concentró al vacío. El residuo del filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-50% de ACN en agua). Los sólidos precipitados y el producto de cromatografía se combinaron y concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (292 mg, 98% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 519,20 (M+H).

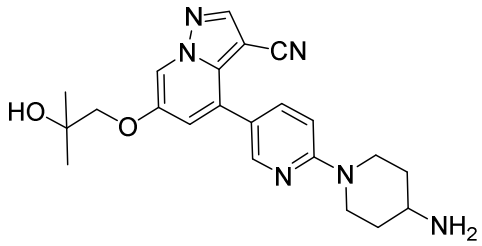
[002561] Ejemplo 483



[002562] 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato

[002563] A una solución de ter-butil ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)carbamato (Ejemplo 507A; 148 mg, 0,29 mmol) en MeOH (571 µL), se agregó HCl (conc.) (476 µL, 5,71 mmol) por goteo. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó MTBE (1mL), y se formó una suspensión. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con 10% de MeOH en MTBE (3x1mL) para obtener limpiamente el compuesto del título (114 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 419,15 (M+H).

[002564] **Ejemplo 484**

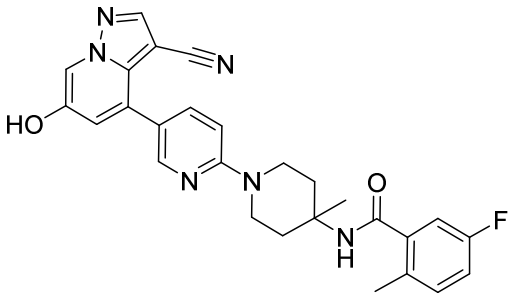


[002565] 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002566] Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato. A una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 205 mg, 0,628 mmol) y ter-butil piperidin-4-ilcarbamato (252 mg, 1,26 mmol) en DMA (2,09 mL), se agregó DIEA (549 µL, 3,14 mmol). La reacción se agitó 2 h a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 319 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 507,20 (M+H)

[002567] Etapa 2: Preparación de 4-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato (319 mg, 0,63 mmol) en DCM (3,15 mL), se agregó TFA (3,14 mL, 40,9 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice (1-9% de MeOH en DCM con 0,1-0,9% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (37 mg, 53% de rendimiento) MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

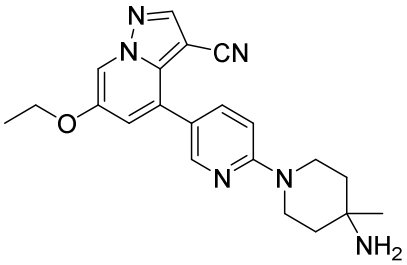
[002568] **Ejemplo 485**



[002569] N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002570] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**; 503 mg, 1,19 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (552 mg, 3,58 mmol) y HATU (1,36g, 3,58 mmol) en DMSO (5 mL), se agregó DIEA (1,7 mL, 9,55 mmol). La reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (4 mL) y se trató con NaOH (5,97 mL, 11,9 mmol), y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El pH se ajustó a pH 5 con AcOH y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (50-100% de hexanos a EtOAc) para obtener el compuesto del título (534 mg, 92% de rendimiento) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z= 485,2 (M+H).

[002571] **Ejemplo 486**

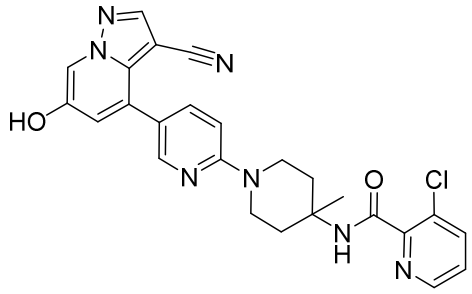


[002572] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002573] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 446**, 100 mg, 0,210 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante

cromatografía en sílice (5-50% de [MeOH + 2% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,0531 mmol, 25,3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

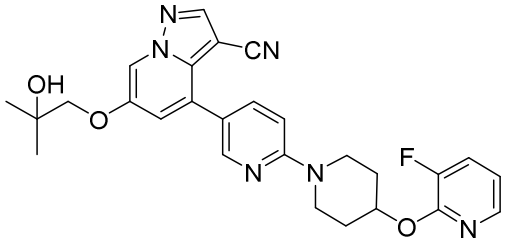
[002574] Ejemplo 487



[002575] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[002576] A una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P67**; 256 mg, 0,608 mmol), ácido 3-cloropicolínico (287 mg, 1,82 mmol) y HATU (294 mg, 1,82 mmol) en DMSO (3 mL), se agregó DIEA (0,74 mL, 4,25 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL) y 4:1 AcOH:agua (10 mL), y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con 4:1 AcOH:Agua y luego con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con THF (4 mL) y NaOH 2M (6 mL). La solución se concentró al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM (2mL) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se volvió a suspender en DCM y se hizo pasar a través de una resina PI-HCO3 para eluir el producto de base libre. Los eluyentes orgánicos se concentraron al vacío y se recristalizaron con DCM/hexanos para obtener el compuesto del título (226 mg, 76% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

[002577] Ejemplo 488



[002578] 4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

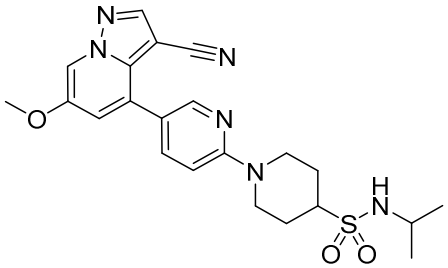
[002579] Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato. A una solución de ter-butil 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato (175 mg, 0,869 mmol) en DMF (2,2 mL), se agregó hidruro de sodio (60% p/p, 41,7 mg, 1,04 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó 2,3-difluoropiridina (100 mg, 0,869 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (rendimiento cuantitativo asumido, 258 mg) en suficiente pureza para la etapa 2. MS (apci) m/z = 197,2 (M-Boc).

[002580] Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina clorhidrato. Una solución de ter-butil 4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (258mg, 0,869 mmol asumidos) en 4,3 mL de DCM se trató con TFA (4,3 mL, 55,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se volvió a suspender en MeOH y se trató con HCl 4 N en dioxanos (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una sal de diclorhidrato, que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS (apci) m/z = 197,1 (M+H).

[002581] Etapa 3: Preparación de 4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**; 40 mg, 0,123 mmol) y 3-fluoro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina diclorhidrato (66 mg, 0,245 mmol) en DMA (0,817 mL), se agregó TEA (103 µL, 0,735mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se trató con $Na_2CO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (17

mg, 28% de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

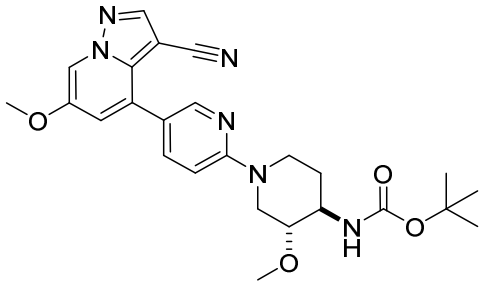
[002582] **Ejemplo 489**



[002583] 1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isopropilpiperidin-4-sulfonamida

[002584] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93;** 31,8 mg, 0,119 mmol), N-isopropilpiperidin-4-sulfonamida (**Intermediario R18;** 45 mg, 0,218 mmol) y DIEA (62,1 µL, 0,356 mmol) en DMSO (500 µL) se agitó durante 2 d a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, se enfrió hasta 0°C, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua y se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (11,5 mg, 21% de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,15 (M+H).

[002585] **Ejemplo 490**

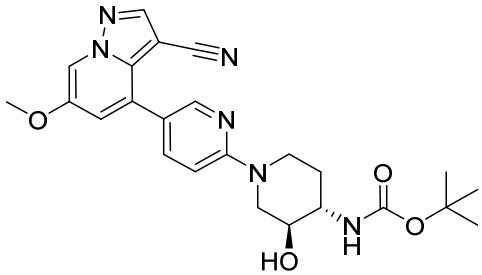


[002586] *trans*-ter-butil 1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato

[002587] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93;** 201,7 mg, 0,7519 mmol), ter-butil (3-metoxipiperidin-4-il)carbamato (mezcla de isómeros trans) (259,8 mg, 1,128 mmol) y DIEA (394,0 µL, 2,256 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se enfrió hasta 0°C. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua fría (3x), y se purificaron mediante cromatografía en sílice (usando 30-70% de hexanos/ EtOAc

como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (299,8 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

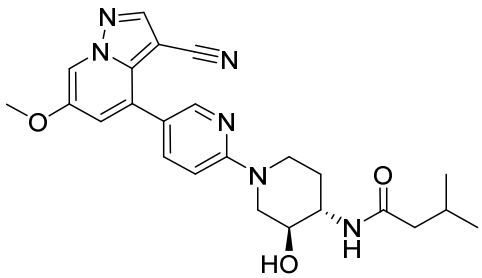
[002588] **Ejemplo 491**



[002589] ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato

[002590] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93;** 158,5 mg, 0,5909 mmol) y ter-butil ((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (216,3 mg, 1,000 mmol) en DMSO (2 mL) se trató con DIEA (516,0 µL, 2,954 mmol), luego se agitó durante la noche a 100°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua (3x), luego se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (335,8 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

[002591] **Ejemplo 492**

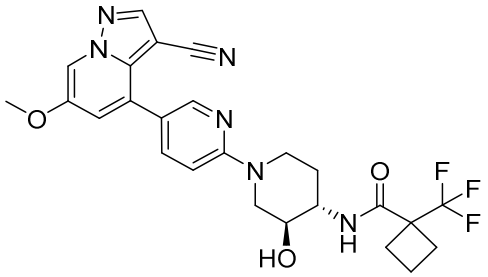


[002592] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002593] Una solución de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P94;** 50 mg, 0,11 mmol) y DIEA (120 µL, 0,69 mmol) en DCM (2 mL) se enfrió hasta 0°C, luego se trató con cloruro de isovalerilo (33 µL, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C, y luego durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente), luego una vez más mediante

cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 20-80% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se dividió en $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y 4:1 DCM:iPrOH, y se hizo pasar a través de una frita del PS. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (2,0 mg, 3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002594] **Ejemplo 493**



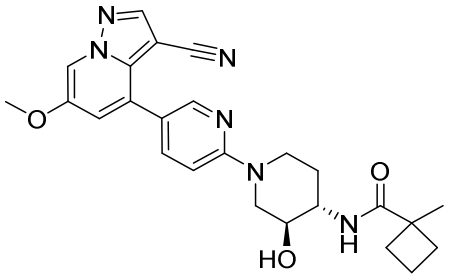
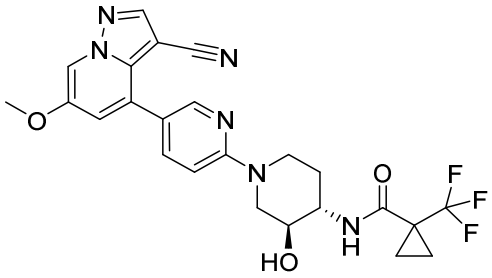
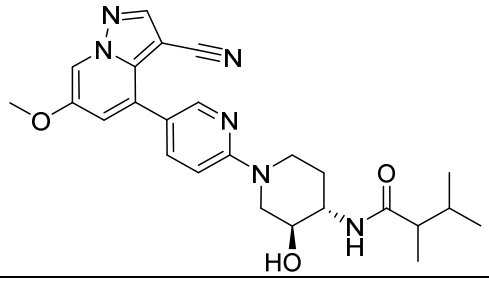
[002595] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida

[002596] Una solución de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P94;** 50 mg, 0,11 mmol) y DIEA (120 µL, 0,686 mmol) en DCM (2 mL) se trató secuencialmente con ácido 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxílico (46,1 mg, 0,274 mmol) y HATU (104 mg, 0,274 mmol), luego se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (18,4 mg, 26% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

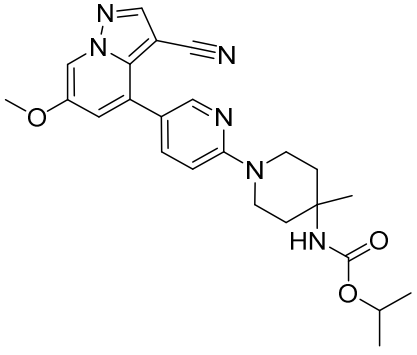
[002597] Los compuestos de la Tabla **GGG** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida (**Ejemplo 493**) reemplazando ácido 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxílico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla GGG

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
494		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-meticiclobutan-1-carboxamida	461,3 (M+H)
495		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxamida	501,2 (M+H)
496		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-2,3-dimetilbutanamida	463,2 (M+H)

[002598] **Ejemplo 497**

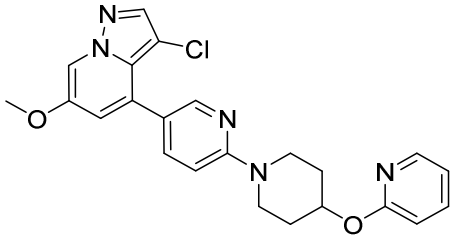


[002599] Isopropil (1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002600] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P93;** 26,5 mg, 0,0988 mmol), isopropil (4-metilpiperidin-4-

il)carbamato clorhidrato (**Intermediario R19, parte B;** 72,3 mg, 0,305 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (322 mg, 0,988 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción incompleta se trató con isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato adicional (72,3 mg, 0,305 mmol) y unas pocas gotas de DIEA. Después de agitar durante 6 d a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM adicional (4x). Los extractos de DCM combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (5,1 mg, 12% de rendimiento). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

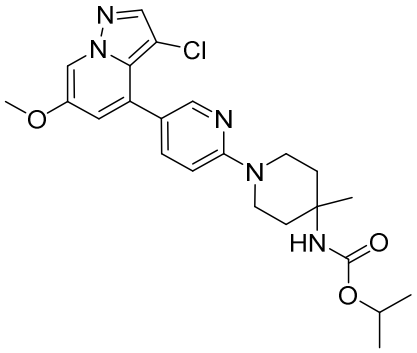
[002601] Ejemplo 498



[002602] 3-cloro-6-metoxi-4-(6-(4-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridina

[002603] En un recipiente de presión, una mezcla de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Ejemplo 417, Etapa 2;** 30 mg, 0,11 mmol), 2-(piperidin-4-iloxi)piridina (29 mg, 0,16 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (176 mg, 0,54 mmol) en DMSO (200 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en $NaOH_{(ac)}$ 2N (2 mL) y se extrajo con 10% de iPrOH en DCM (2 x 3 mL) en una frita del PS. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc / hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (22 mg, 47% de rendimiento). MS (apci) m/z = 436,1 (M+H).

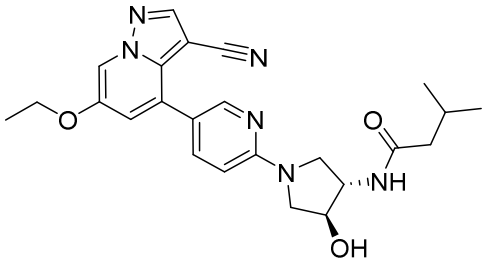
[002604] **Ejemplo 499**



[002605] isopropil (1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002606] Una mezcla de 3-cloro-4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (**Ejemplo 417, Etapa 2;** 26,5 mg, 0,0954 mmol), isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato (**Intermediario R19;** 70,9 mg, 0,299 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (311 mg, 0,954 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción incompleta se trató con isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato adicional (**Intermediario R19, parte B;** 70,9 mg, 0,299 mmol) y unas pocas gotas de DIEA. Después de agitar durante 6 d a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en agua y DCM, luego se extrajo con DCM adicional (3x). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,8 mg, 3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 458,15 (M+H).

[002607] **Ejemplo 500**



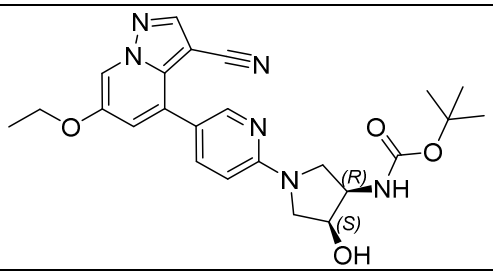
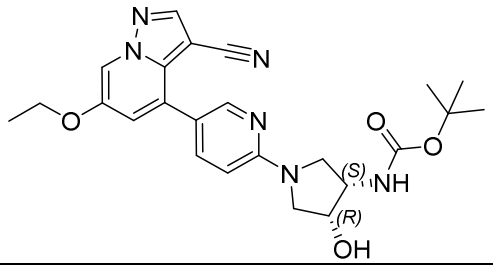
[002608] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida

[002609] Una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 176,2 mg, 0,6242 mmol) y N-((3S,4S)-4-

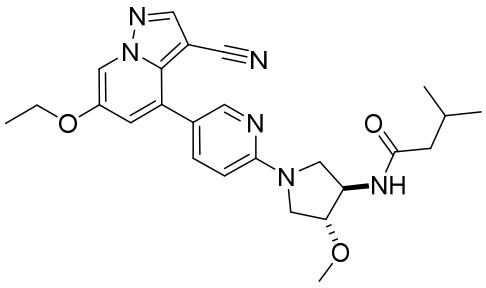
hidroxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida clorhidrato (**Intermediario R21;** 270 mg, 1,212 mmol) en DMSO (1,5 mL) se trató con DIEA (545,1 µL, 3,121 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua (3x), luego se secaron al vacío. Los sólidos crudos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH, se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (5,5 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

[002610] Los compuestos de la Tabla **HHH** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación, el aislamiento y la purificación de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida (**Ejemplo 500**), reemplazando N-((3S,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida clorhidrato por la pirrolidina comercial adecuada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Y las duraciones de las reacciones se ajustaron de manera acorde.

Tabla HHH

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
501		ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato	465,2 (M+H)
502		ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato	465,2 (M+H)

[002611] **Ejemplo 503**

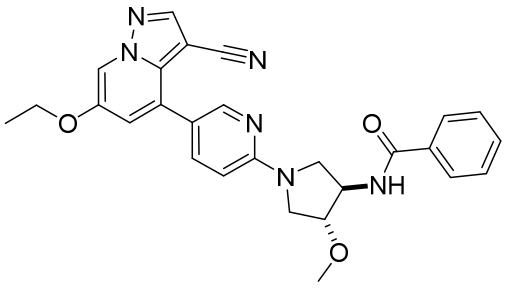


[002612] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-((trans)-4-metoxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida

[002613] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((trans)-3-amino-4-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitriloUna solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 252,1 mg, 0,8931 mmol) en DMSO (4,5 mL) se trató con ter-butil ((3R,4R)-4-metoxipirrolidin-3-il)carbamato (386,3 mg, 1,786 mmol) y DIEA (311,1 µL, 1,786 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en 1:1 DCM:TFA (4,5 mL), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró posteriormente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (125,8 mg, 37% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002614] Etapa 2: Preparación de N-((trans)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida. Una solución de 4-(6-((trans)-3-amino-4-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (46,0 mg, 0,122 mmol) en DCM (1,2 mL) se trató con cloruro de isovalerilo (29,6 µL, 0,243 mmol) y TEA (84,7 µL, 0,608 mmol), luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-60% DCM-acetona como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (45,6 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

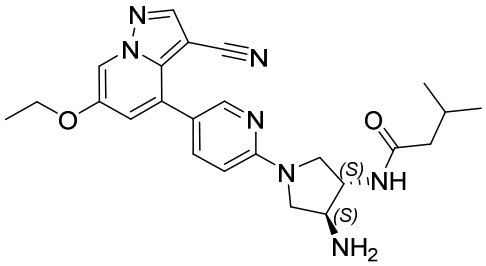
[002615] **Ejemplo 504**



[002616] N-((trans)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-3-il)benzamida

[002617] Una solución de 4-(6-((trans)-3-amino-4-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 503,** etapa 1: 46,5 mg, 0,1229 mmol) en DCM (1,2 mL) se trató con cloruro de benzoílo (28,53 µL, 0,2457 mmol) y TEA (85,63 µL, 0,6144 mmol), luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-60% DCM-acetona como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (45,6 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,3 (M+H).

[002618] **Ejemplo 505**



[002619] N-((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida

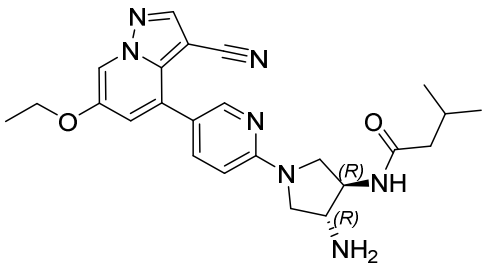
[002620] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. Una mezcla de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P61**, 49,1 mg, 0,106 mmol), DIAD (41,1 µL, 0,211 mmol), fosforazidato de difenilo (58,2 mg, 0,211 mmol) y PPh_3 (55,4 mg, 0,211 mmol) en THF (1 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-70% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (51 mg, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002621] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-azidopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (51 mg, 0,10 mmol) en dioxano (1,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ concentrado (6,3 µL, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (48 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 390,15 (M+H).

[002622] Etapa 3: Preparación de N-((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida. Una solución a 0°C de 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-azidopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (48 mg, 0,104 mmol) y DIEA (90,7 µL, 0,519 mmol) en DCM (1 mL) se trató por goteo con cloruro de isovalerilo (15,2 µL, 0,125 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (40,1 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

[002623] Etapa 4: Preparación de N-((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida. Una solución de N-((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida (40,1 mg, 0,0847 mmol) y PPh_3 (44,4 mg, 0,169 mmol) en THF (1 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (0,1 mL, 0,0847 mmol), luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se introdujo agua adicional (0,1 mL, 0,0847 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A medida que la reacción permanecía incompleta, se introdujo agua adicional (0,1 mL, 0,0847 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a 55 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua-ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH y se filtró a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3). El filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (5,5 mg, 14% de rendimiento). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002624] **Ejemplo 506**



[002625] N-((3R,4R)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida

[002626] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato. Una mezcla de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato (**Intermediario P60,** 52,9 mg, 0,114 mmol), DIAD (44,3 µL, 0,228 mmol), fosforazidato de difenilo (62,7 mg, 0,228 mmol) y PPh_3 (59,7 mg, 0,228 mmol) en THF (1 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-70% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (55 mg, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

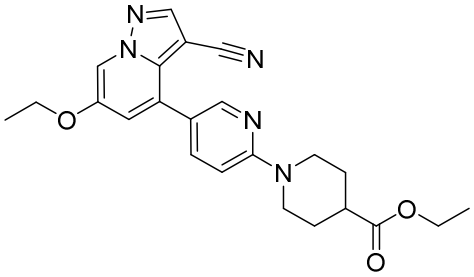
[002627] Etapa 2: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-azidopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil ((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato (55 mg, 0,11 mmol) en dioxano (1,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (6,8 µL, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (52 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 390,1 (M+H).

[002628] Etapa 3: Preparación de N-((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida. Una solución fría (0°C) de 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-azidopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (52 mg, 0,112 mmol) y DIEA (98,2 µL, 0,562 mmol) en DCM (1 mL) se trató por goteo con cloruro de isovalerilo (16,5 µL, 0,135 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para

obtener limpiamente el compuesto del título (55,3 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

[002629] Etapa 4: Preparación de N-((3R,4R)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida. Una solución de N-((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-metilbutanamida (55,3 mg, 0,117 mmol) y PPh_3 (61,3 mg, 0,234 mmol) en THF (9,57 µL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (2,10 µL, 0,117 mmol), luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A medida que la reacción permanecía incompleta, se introdujo agua adicional (2,10 µL, 0,117 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 d a 55 °C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua-ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH y se filtró a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3). El filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (5,2 mg, 10% de rendimiento). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

[002630] **Ejemplo 507**

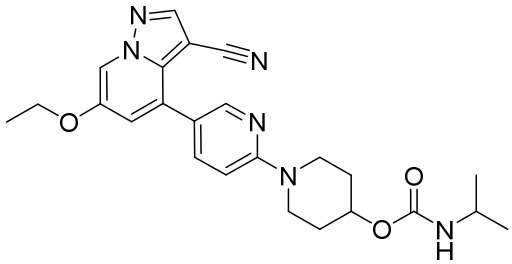


[002631] etil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato

[002632] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 103,4 mg, 0,3663 mmol), etil piperidin-4-carboxilato clorhidrato (**Intermediario R22;** 242,3 mg, 1,251 mmol) y TEA (510,6 µL, 3,663 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó durante 6 d a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y DCM. La mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3x) y luego con 4:1 DCM/iPrOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-25% de DCM/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el

compuesto del título (66,3 mg, 41% de rendimiento). MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).

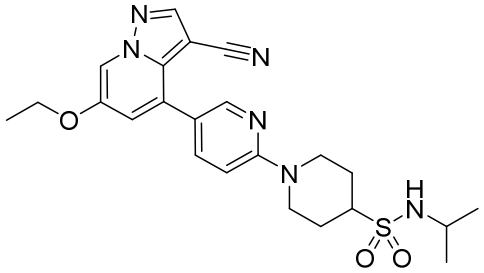
[002633] **Ejemplo 508**



[002634] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il isopropilcarbamato

[002635] Una solución de 2-isocianatopropano (50,5 mg, 0,593 mmol) en DCM (1 mL) y $HCl_{(ac)}$ 12 M (0,1 mL, 0,0825 mmol) se agregó a 6-etoxi-4-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P52,** 30 mg, 0,0825 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 20-80% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (6,0 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

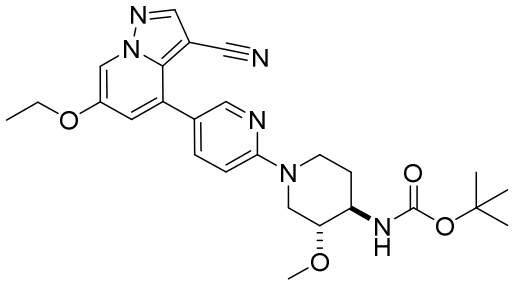
[002636] **Ejemplo 509**



[002637] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isopropilpiperidin-4-sulfonamida

[002638] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 32,1 mg, 0,114 mmol), N-isopropilpiperidin-4-sulfonamida (**Intermediario R18;** 45 mg, 0,218 mmol) y DIEA (59,6 µL, 0,341 mmol) en DMSO (500 µL) se agitó durante 2 d a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, se enfrió hasta 0°C, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua y se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (9,8 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

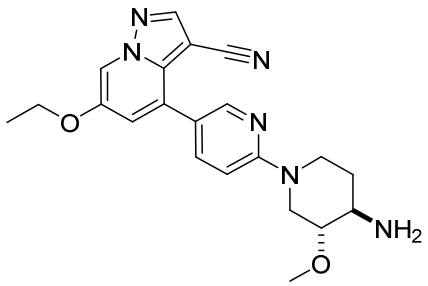
[002639] **Ejemplo 510**



[002640] *trans*-ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-((3-metoxipiperidin-4-il)carbamato

[002641] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 106,1 mg, 0,3759 mmol), ter-butil (3-metoxipiperidin-4-il)carbamato (mezcla de isómeros trans) (173,1 mg, 0,7517 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (612,3 mg, 1,879 mmol) en DMSO (2,0 mL) se agitó durante 4 d a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos se enjuagaron con agua. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-60% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (154 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

[002642] **Ejemplo 511**

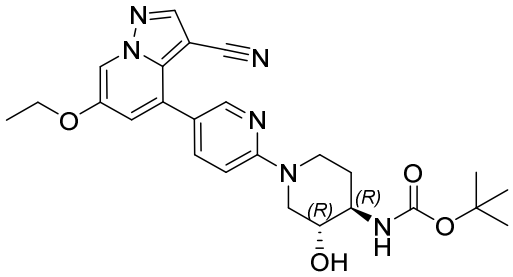


[002643] *trans*-4-(6-((3R,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002644] Una solución de ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 510**; 181 mg, 0,367 mmol) se suspendió en DCM (3 mL) y se trató con TFA (1,5 mL, 19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío. El residuo crudo se dividió en DCM y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, luego se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH (3x), luego con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto

del título (45,4 mg, 32% de rendimiento). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

[002645] **Ejemplo 512**

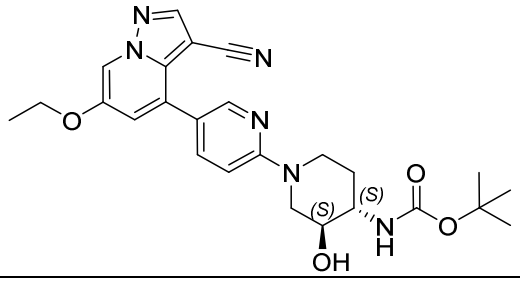


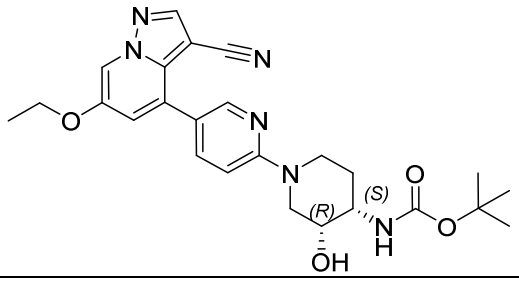
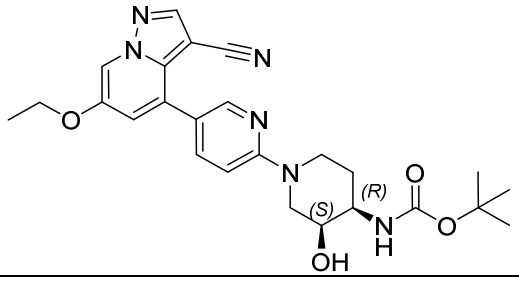
[002646] ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato

[002647] Una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 177,8 mg, 0,6299 mmol) y ter-butil ((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (199 mg, 0,9201 mmol) en DMSO (1,5 mL) se trató con DIEA (55,01 µL, 3,149 mmol) y se agitó durante 2 d a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua (3x), luego se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (255,2 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

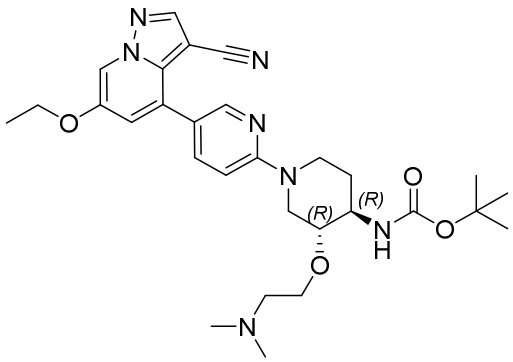
[002648] Los compuestos de la Tabla **III** se prepararon con el uso de un método similar al descrito para la preparación, el aislamiento y la purificación de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 512**), reemplazando ter-butil ((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato por la piperidina comercial adecuada. Las reacciones se llevaron a cabo a 90-95 °C y se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS. Y las duraciones de las reacciones se ajustaron de manera acorde.

Tabla III

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
513		ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato	479,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
514		ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato	479,2 (M+H)
515		ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato	479,2 (M+H)

[002649] **Ejemplo 516**

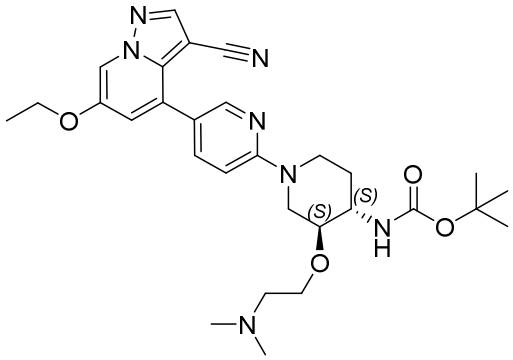


[002650] ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-4-il)carbamato

[002651] Una solución de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 512**; 51,8mg, 0,108 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletan-1-amina (25,2 mg, 0,108 mmol) en DCM (1 mL) se trató con DIEA (189 µL, 1,08 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se introdujeron 5 mg de NaH. La reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente antes de agregar bromhidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletan-1-amina (25,2 mg, 0,108 mmol) y DIEA (189 µL, 1,08 mmol) adicionales en 1 mL de DCM. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua

con 0,1% de TFA) para obtener limpiamente el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH, se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,7 mg, 5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 550,2 (M+H).

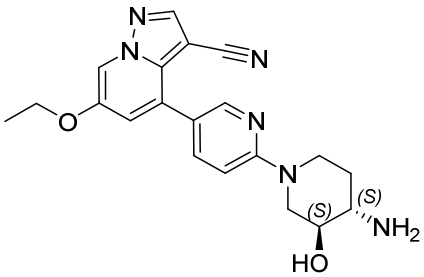
[002652] Ejemplo 517



[002653] ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-4-il)carbamato

[002654] El compuesto del título se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 516**), reemplazando ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 512**) por ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 513**). MS (apci) m/z = 550,3 (M+H).

[002655] Ejemplo 518

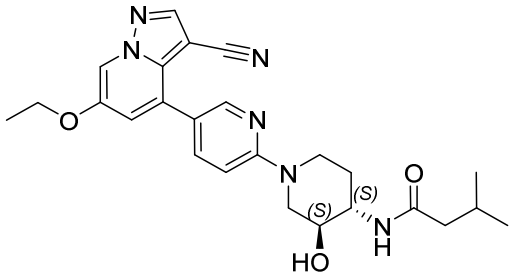


[002656] 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002657] Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 513**; 174,3 mg, 0,36 mmol) en dioxano (2,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (22,13 µL, 0,7284 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la

mezcla al vacío. El residuo crudo se disolvió en MeOH y se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3), para obtener limpiamente el compuesto del título (137 mg, 96% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,15 (M+H).

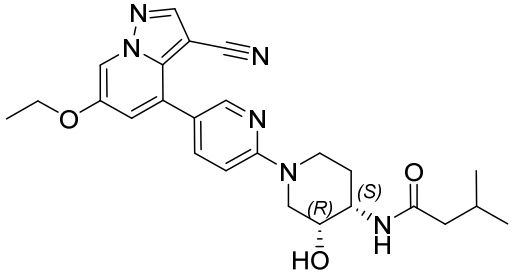
[002658] **Ejemplo 519**



[002659] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002660] Una solución de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 518**; 50 mg, 0,132 mmol) y DIEA (115 µL, 0,661mmol) en DCM (2 mL) se agitó durante 20 min a 0°C. La solución fría se trató por goteo con cloruro de isovalerilo (32,2 µL, 0,264 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 20-80% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (30,9 mg, 51% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,25 (M+H).

[002661] **Ejemplo 520**



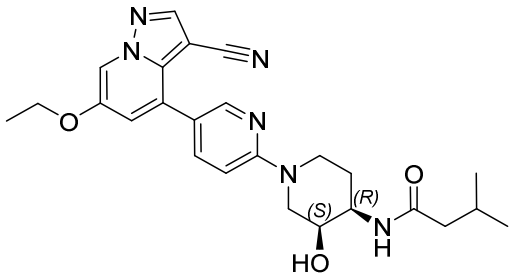
[002662] N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002663] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil ((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 514**; 293,5 mg, 0,6133 mmol) en dioxano (2,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (100,7 µL, 1,227 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para obtener

limpiamente el compuesto del título (276 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002664] Etapa 2: Preparación de N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida. Una solución de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (112 mg, 0,2481 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DIEA (433,4 µL, 2,481 mmol), y luego se agitó durante 5 min a 0°C. La solución fría se trató por goteo con cloruro de isovalerilo (60,51 µL, 0,4963 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (115,7 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[002665] **Ejemplo 521**



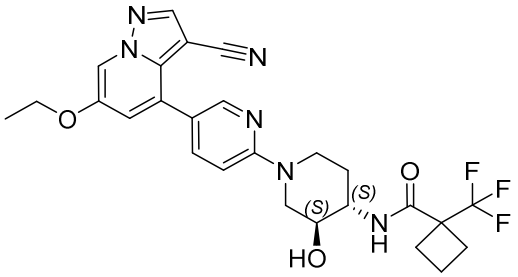
[002666] N-((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002667] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil ((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 515**; 341,5 mg, 0,7136 mmol) en dioxano (2,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (117,2 µL, 1,427 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (322 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[002668] Etapa 2: Preparación de N-((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida. Una solución de 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (160,4 mg, 0,3554 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DIEA (620,7 µL, 3,554 mmol), y luego se agitó durante 5 min a 0°C. La solución fría se trató

por goteo con cloruro de isovalerilo (86,65 µL, 0,7108 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (63,4 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[002669] **Ejemplo 522**



[002670] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida

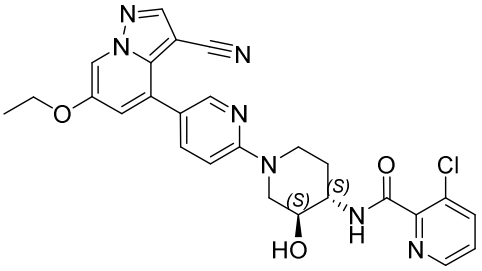
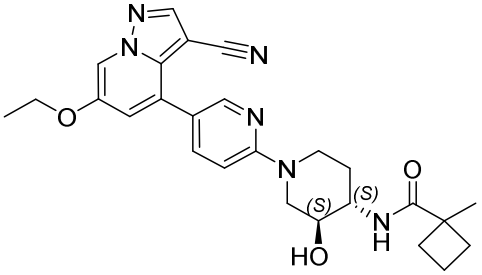
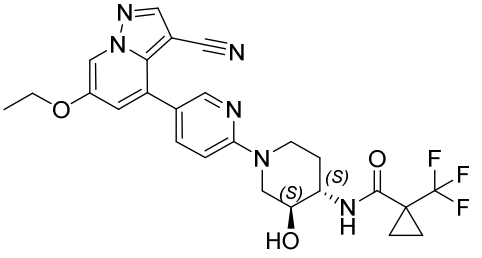
[002671] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato. Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 513**; 845,1 mg, 1,766 mmol) en dioxano (3,0 mL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (290,0 µL, 3,532 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (797 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 379,3 (M+H).

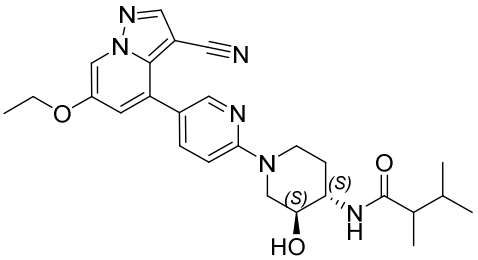
[002672] Etapa 2: Preparación de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida. Una solución de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (61,6 mg, 0,136 mmol) y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxílico (45,9 mg, 0,273 mmol) en DCM (1 mL) se trató secuencialmente con DIEA (119 µL, 0,682 mmol) y HATU (104 mg, 0,273 mmol), luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (45,5 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 529,25 (M+H).

[002673] Los compuestos de la Tabla **JJJ** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la Etapa 2 en la síntesis de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-

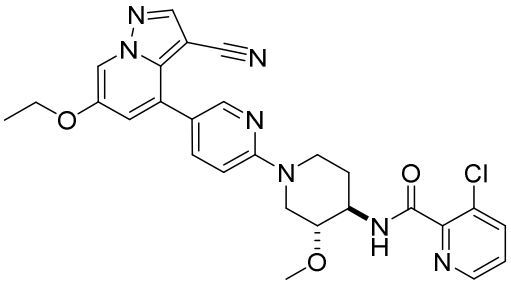
etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida **(Ejemplo 522**), reemplazando ácido 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxílico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. (*) indica que una preparación acuosa, que consiste en la dilución de la mezcla de reacción con DCM, y el lavado con agua se realizó antes de la purificación cromatográfica.

Tabla JJJ

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
523*		3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida	518,15 (M+H)
524		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-metilciclobutan-1-carboxamida	475,3 (M+H)
525		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxamida	515,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
526		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-2,3-dimetilbutanamida	477,3 (M+H)

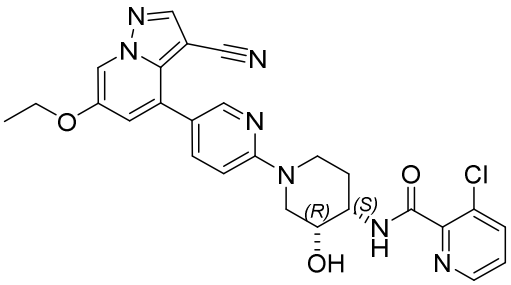
[002674] **Ejemplo 527**



[002675] *trans*-3-cloro-N-(()-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metoxipiperidin-4-il)picolinamida

[002676] Una solución de trans-4-(6-(()-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 511**; 26,5 mg, 0,0675 mmol) en DMSO (500 µL) se trató secuencialmente con ácido 3-cloropicolínico (21,3 mg, 0,135 mmol), DIEA (59,0 µL, 0,338 mmol) y HATU (51,3 mg, 0,135 mmol). La mezcla se agitó 2,5 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (21,5 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 532,2 (M+H).

[002677] **Ejemplo 528**

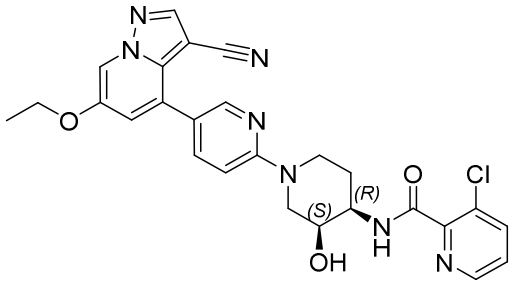


[002678] 3-cloro-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-

2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida

[002679] Una solución de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Ejemplo 520,** Etapa 1; 164 mg, 0,3634 mmol) en DCM (2 mL) se trató secuencialmente con DIEA (634,6 µL, 3,634 mmol), ácido 3-cloropicolínico (229,0 mg, 1,453 mmol) y HATU (276,3 mg, 0,7267 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (241,1 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

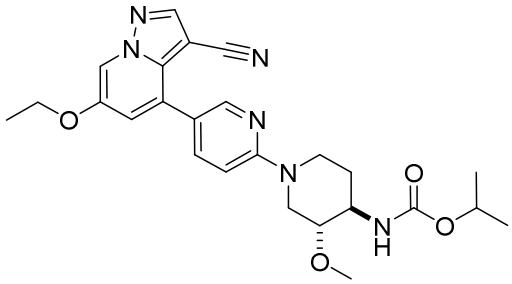
[002680] **Ejemplo 529**



[002681] 3-cloro-N-((3S,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida

[002682] Una solución de 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Ejemplo 521,** Etapa 1; 161,6 mg, 0,3580 mmol) en DCM (2 mL) se trató secuencialmente con DIEA (625,3 µL, 3,580 mmol), ácido 3-cloropicolínico (225,6 mg, 1,432 mmol) y HATU (272,3 mg, 0,7161 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (241,1 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

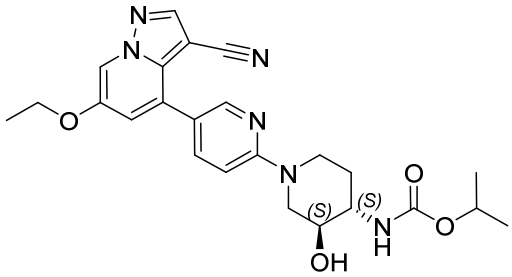
[002683] **Ejemplo 530**



[002684] *Trans*-isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato

[002685] Una solución de trans-4-(6-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 511**; 50 mg, 0,13 mmol) y DIEA (4,45 µL, 0,0255 mmol) en DCM (500 µL) se trató con carbonocloridato de isopropilo (2,34 mg, 0,0191 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (6,3 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 479,15 (M+H).

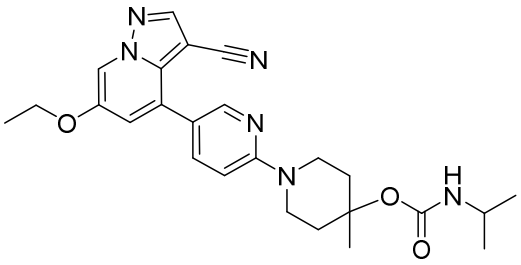
[002686] **Ejemplo 531**



[002687] isopropil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato

[002688] Una solución de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 518**; 50 mg, 0,13 mmol) y DIEA (120 µL, 0,69 mmol) en DCM (2 mL) se agitó durante 20 min a 0°C. La solución fría se trató con cloroformiato de isopropilo (33 µL, 0,26 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 20-90% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (60 mg, 98% de rendimiento). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

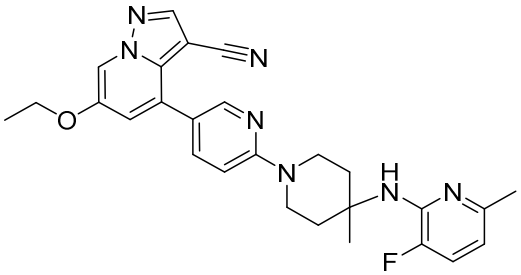
[002689] **Ejemplo 532**



[002690] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il isopropilcarbamato

[002691] Una mezcla de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 26,4 mg, 0,0935 mmol), 4-metilpiperidin-4-il isopropilcarbamato clorhidrato (**Intermediario R24**; 50 mg, 0,211 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (400 mg, 1,23 mmol) en DMSO (1,0 mL) se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua, luego se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$, luego se filtraron y se concentraron al vacío. En primer lugar, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente), luego mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 0-70% de agua/ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se dividió en DCM y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y la mezcla bifásica se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (2,7 mg, 6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

[002692] **Ejemplo 533**

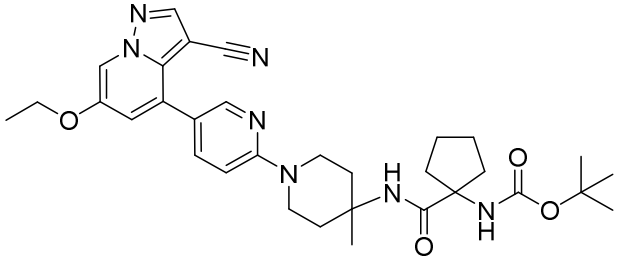


[002693] 6-etoxi-4-(6-(4-((3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002694] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P89,** 16,1 mg, 0,0428 mmol),

2,3-difluoro-6-metilpiridina (28,7 mg, 0,222 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (139,3 mg, 0,4277 mmol) en DMSO (1,0 mL) se agitó durante 4 d a 60°C. Posteriormente, se introdujo 2,3-difluoro-6-metilpiridina adicional (28,7 mg, 0,222 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C. Debido a que la reacción no había avanzado lo suficiente, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó DIEA (alguna gotas). La mezcla resultante se agitó durante 7 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua, luego se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/ EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,1 mg, 10% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

[002695] **Ejemplo 534**



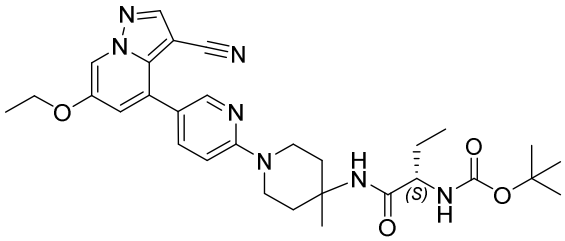
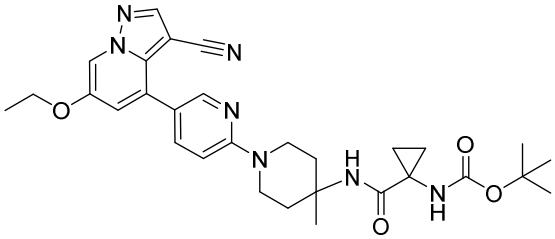
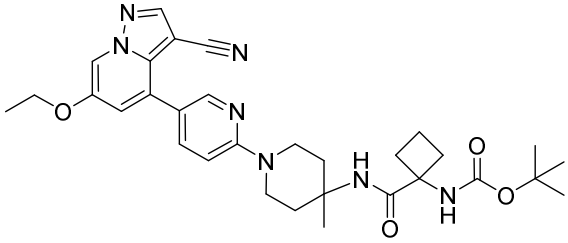
[002696] ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato

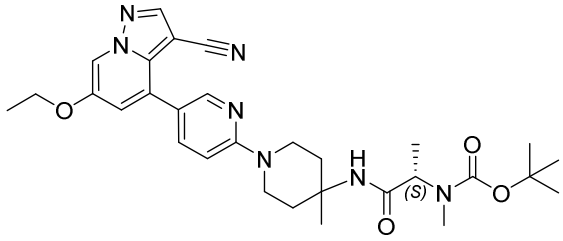
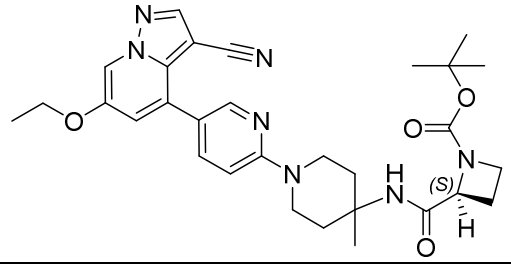
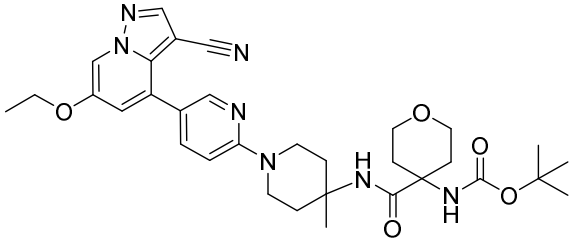
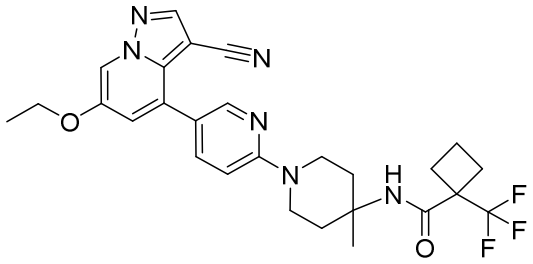
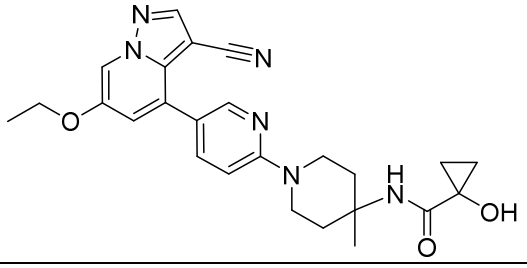
[002697] Una solución de ácido 1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopentan-1-carboxílico (24 mg, 0,11 mmol) en DMA (445 µL) se trató secuencialmente con HATU (41 mg, 0,11 mmol), 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P95**; 40 mg, 0,089 mmol) y DIEA (78 µL, 0,45 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se filtró al vacío. Los sólidos se lavaron secuencialmente con DMA (3 x 0,2 mL) y heptano (3 x 0,5 mL), luego se secaron al vacío. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-60% de ACN en agua como el eluyente del gradiente). Los sólidos de la filtración se combinaron con las fracciones puras de la cromatografía para obtener limpiamente el compuesto del título (50 mg, 96% de rendimiento). MS (apci) m/z = 588,3 (M+H); 610,2 (M+Na).

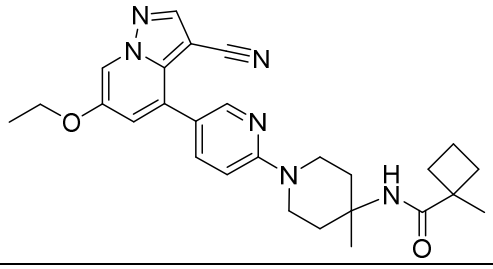
[002698] Los compuestos de la Tabla **KKK** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-

il)carbamoil)ciclopentil)carbamato (**Ejemplo 534**), reemplazando ácido 1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopentan-1-carboxílico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Las reacciones que produjeron suspensiones se prepararon/ se purificaron de acuerdo con un método similar al que se usó en la síntesis del **Ejemplo 534,** sustituyendo un eluyente del gradiente adecuado con la purificación cromatográfica del filtrado. Para las reacciones que produjeron soluciones, las mezclas de reacción se sometieron directamente a purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Cualquier método permitió el aislamiento limpio de los compuestos del título que se muestran.

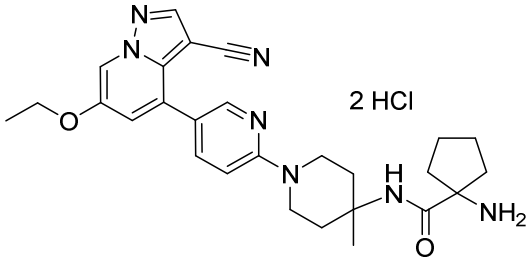
Tabla KKK

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
535		ter-butil (S)-(1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato	562,3 (M+H), 584,3 (M+Na)
536		ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato	560,2 (M+H), 582,3 (M+Na)
537		ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)ciclobutil)carbamato	574,3 (M+H), 596,2 (M+Na)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
538		ter-butil (S)-(1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato	562,3 (M+H), 584,2 (M+Na)
539		ter-butil (S)-2-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)azetidin-1-carboxilato	560,2 (M+H)
540		ter-butil (4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato	604,3 (M+H), 626,2 (M+Na)
541		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida	527,2 (M+H), 549,2 (M+Na)
542		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-hidroxiciclopropan-1-carboxamida	461,2 (M+H), 483,2 (M+Na)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
543		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metilciclobutan-1-carboxamida	473,3 (M+H), 495,2 (M+Na)

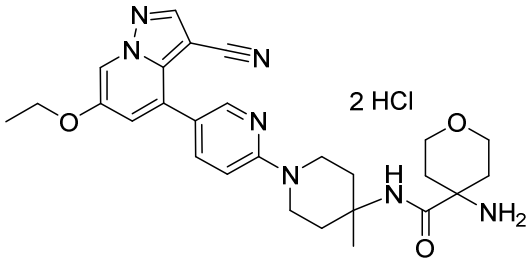
[002699] **Ejemplo 544**



[002700] 1-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclopentan-1-carboxamida diclorhidrato

[002701] Una solución de ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato (**Ejemplo 534**; 45 mg, 0,077 mmol) en DCM (766 µL) se trató con HCl 5-6 N en iPrOH (306 µL, 1,5 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con MTBE (1 mL) y se filtró al vacío. Los sólidos se enjuagaron con MTBE (3 x 1 mL) y se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (26 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,3 (M+H); 510,2 (M+Na).

[002702] **Ejemplo 545**

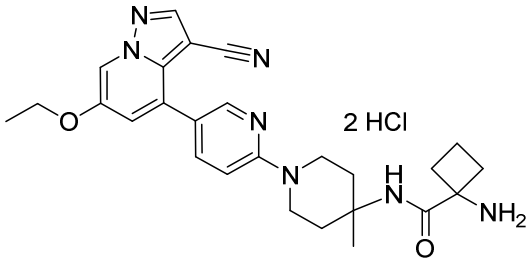


[002703] 4-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida diclorhidrato

[002704] Una solución de ter-butil (4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato

(**Ejemplo 540**; 30 mg, 0,050 mmol) en DCM (497 µL) se trató con HCl 5-6 N en iPrOH (199 µL, 0,99 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con MTBE (1 mL) y se filtró al vacío. Los sólidos se enjuagaron con MTBE (3 x 1 mL) y se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (28 mg, 98% de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H); 526,2 (M+Na).

[002705] **Ejemplo 546**

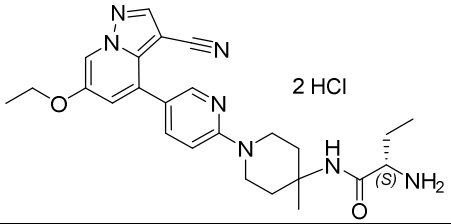


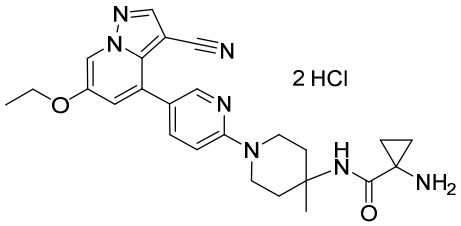
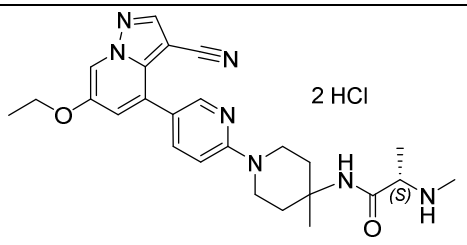
[002706] 1-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclobutan-1-carboxamida diclorhidrato

[002707] Una solución de ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)ciclobutil)carbamato (**Ejemplo 537**; 25 mg, 0,044 mmol) en DCM (436 µL) se trató con HCl 5-6 N en iPrOH (174 µL, 0,87 mmol), luego se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (24 mg, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H); 496,2 (M+Na).

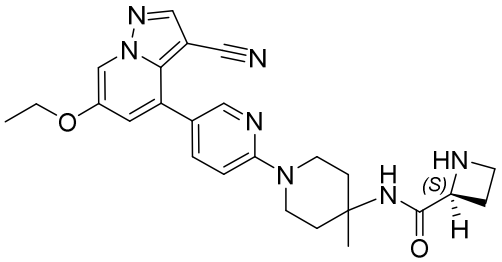
[002708] Los compuestos de la Tabla **LLL** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 1-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclobutan-1-carboxamida diclorhidrato (**Ejemplo 546**), reemplazando ter-butil (1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)ciclobutil)carbamato (**Ejemplo 537**) por el amino protegido con Boc adecuado de la **Tabla KKK**.

Tabla LLL

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
547		((S)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)butanamida diclorhidrato	462,2 (M+H), 484,3 (M+Na)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
548	 2 HCl	1-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclopropan-1-carboxamida diclorhidrato	460,2 (M+H), 482,2 (M+Na)
549	 2 HCl	(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-(metilamino)propanamida diclorhidrato	462,2 (M+H)

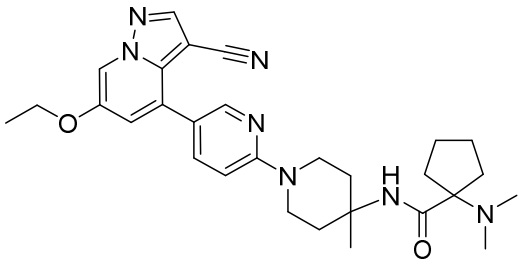
[002709] **Ejemplo 550**



[002710] (S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)azetidin-2-carboxamida

[002711] Una solución de ter-butil (S)-2-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)azetidin-1-carboxilato (**Ejemplo 539**; 40 mg, 0,071 mmol) en DCM (357 µL) se trató con TFA (55 µL, 0,71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 mL) y se eluyó a través de una resina básica (StratoSpheres PI-HCO3), y se enjuagó con MeOH adicional (3 x 0,5 mL). Los filtrados de MeOH combinados se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 460,2 (M+H); 482,2 (M+Na).

[002712] **Ejemplo 551**

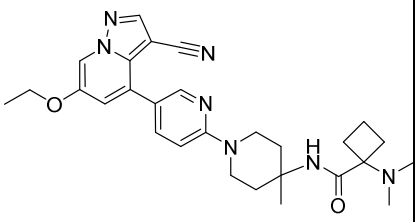
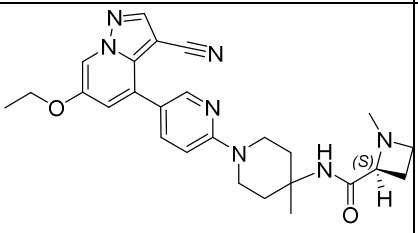
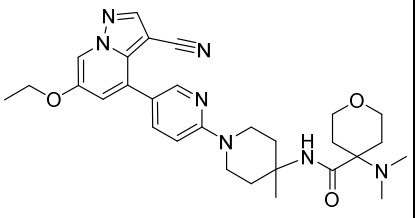


[002713] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-(dimetilamino)ciclopentan-1-carboxamida

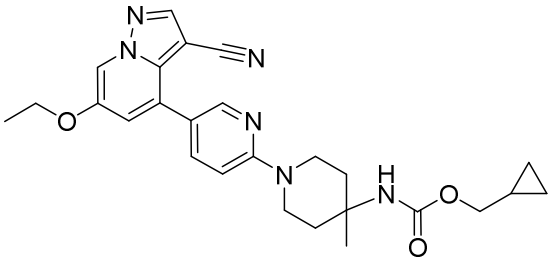
[002714] Una solución de 1-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclopentan-1-carboxamida diclorhidrato (**Ejemplo 544**; 24 mg, 0,0428 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 31,9 µL, 0,428 mmol) en DCM (428 µL) se trató con $NaBH(AcO)_3$ (45,4 mg, 0,214 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-75% de ACN en agua como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (21 mg, 94% de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H); 538,2 (M+Na).

[002715] Los compuestos de la Tabla **MMM** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-(dimetilamino)ciclopentan-1-carboxamida (**Ejemplo 551**), reemplazando 1-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)ciclopentan-1-carboxamida diclorhidrato (**Ejemplo 544**) por la amina enumerada. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla MMM

Ej. N.°	Ej. N.° de la amina de inicio	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
552	**546**		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-(dimetilamino)ciclobutan-1-carboxamida	502,2 (M+H), 524,2 (M+Na)
553	**550**		(S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-1-metilazetidin-2-carboxamida	474,2 (M+H), 496,2 (M+Na)
554	**545**		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	532,3 (M+H), 554,3 (M+Na)

[002716] **Ejemplo 555**



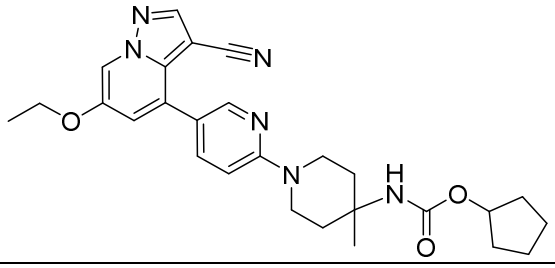
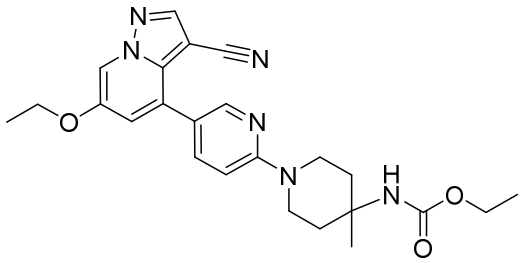
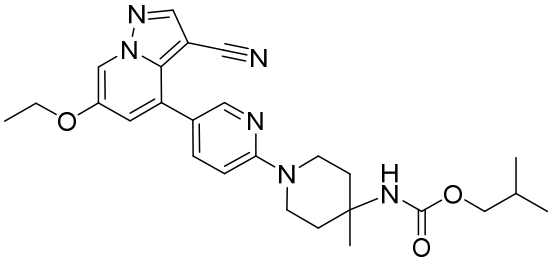
[002717] ciclopropilmetil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

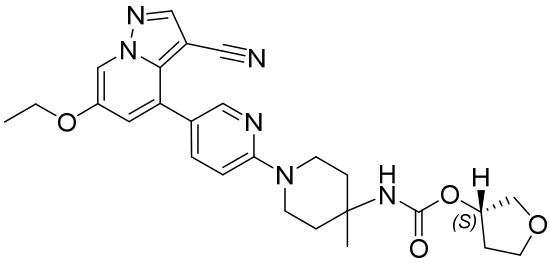
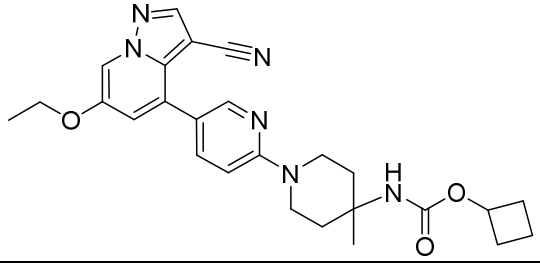
[002718] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P89,** 15,9 mg, 0,0422 mmol) y DIEA (14,6 µL, 0,0845 mmol) en DCM (500 µL) se trató con carbonocloridato de

ciclopropilmetilo (6,82 mg, 0,0507 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (13,4 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

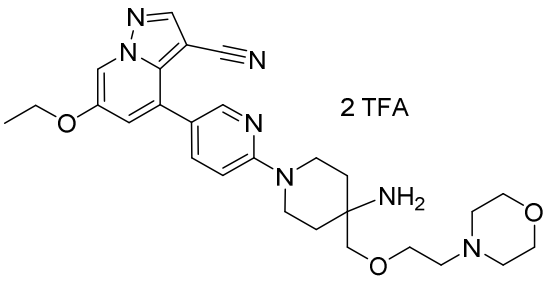
[002719] Los compuestos de la Tabla **NNN** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de ciclopropilmetil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 555**), reemplazando carbonocloridato de ciclopropilmetilo por el carbonocloridato adecuado. (*) indica que el carbonocloridato se prepara en la sección de reactivos, de lo contrario se utilizaron reactivos comerciales. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla NNN

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
556		ciclopentil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato	489,25 (M+H)
557		etil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato	449,2 (M+H)
558		isobutil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato	477,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
559*		(S)-tetrahidrofuran-3-il (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato	491,2 (M+H)
560*		ciclobutil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato	475,2 (M+H)

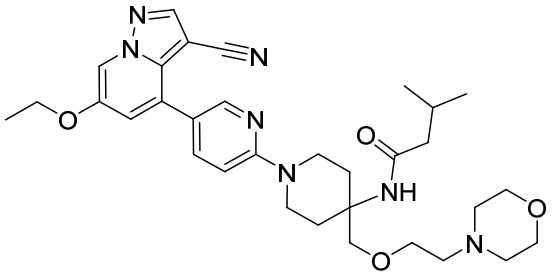
[002720] **Ejemplo 561**



[002721] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-amino-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002722] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P56,** 40 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 mL) se trató secuencialmente con NaH (60 % en peso en aceite mineral; 41 mg, 1,0 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (76 mg, 0,51 mmol). Después de agitar durante 4 h a 50°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (2 mL). La mezcla inactivada se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA) para obtener el compuesto del título (40 mg, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

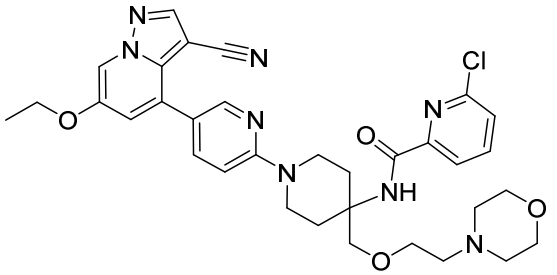
[002723] **Ejemplo 562**



[002724] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002725] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 561**; 25 mg, 0,030 mmol) en DCM (1,0 mL) se trató secuencialmente con TEA (8,3 µL, 0,059 mmol) y cloruro de isovalerilo (4,3 µL, 0,036 mmol), luego se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice (0-7% de MeOH en DCM) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,7 mg, 10% de rendimiento). MS (apci) m/z = 590,3 (M+H).

[002726] **Ejemplo 563**

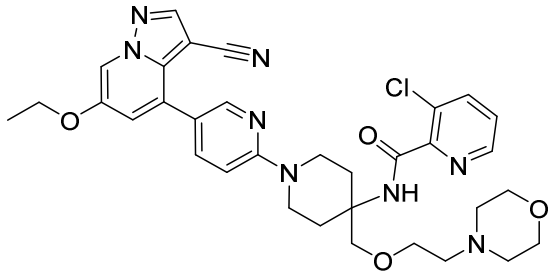


[002727] 6-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-il)picolinamida

[002728] Una suspensión de 4-(6-(4-amino-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo) (**Ejemplo 561**; 25 mg, 0,049 mmol) en DMF (1 mL) se trató secuencialmente con DIEA (35 µL, 0,20 mmol), ácido 6-cloropicolínico (16 mg, 0,099 mmol) y HATU (38 mg, 0,099 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y agua. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (0-7% de MeOH en DCM) para obtener limpiamente el compuesto del título (21 mg, 66% de rendimiento). MS

(apci) m/z = 645,2 (M+H).

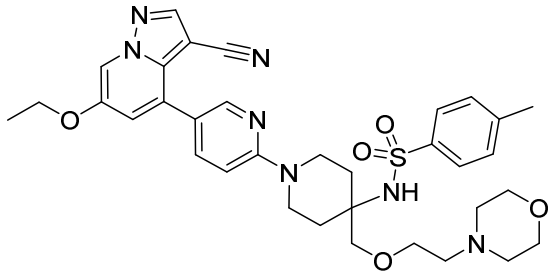
[002729] **Ejemplo 564**



[002730] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-il)picolinamida

[002731] El compuesto del título (12 mg, 52% de rendimiento) se preparó y elaboró con el uso de un procedimiento similar al descrito para la 6-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 563**), reemplazando ácido 6-cloropicolínico por ácido 3-cloropicolínico. MS (apci) m/z = 645,2 (M+H).

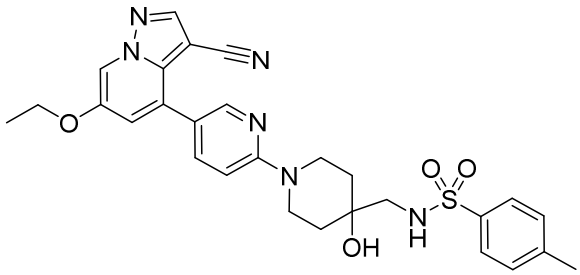
[002732] **Ejemplo 565**



[002733] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-il)-4-metilbencensulfonamida

[002734] En una atmósfera inerte ($N_{2(g)}$), una suspensión de 6-etoxi-4-(6-(1-tosil-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario R51**; 40 mg, 0,076 mmol), 2-morfolinoetan-1-ol (30 mg, 0,23 mmol) y 18-Corona-6 (40 mg, 0,15 mmol) en DMA (1,5 mL) se enfrió hasta -10°C, luego se trató con una solución 1 M de KOtBu en THF (150 µL, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -10°C, luego se agitó durante 1 h más a temperaturas de -10°C – 0°C. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado, y se diluyó con agua (2 mL). La suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua (20 mL), luego se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (38 mg, 76% de rendimiento). MS (apci) m/z = 660,3 (M+H).

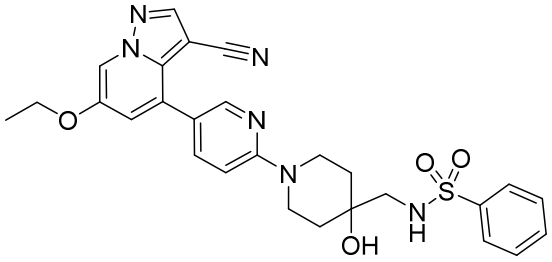
[002735] **Ejemplo 566**



[002736] N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-metilbencensulfonamida

[002737] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(1-tosil-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario R51**; 26 mg, 0,049 mmol) en dioxano (2 mL) y $H_2SO_{4(ac)}$ 2 M (1 mL, 2,00 mmol) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con $K_2CO_{3(ac)}$ 2 M (5 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con MTBE y se filtró. Los sólidos recolectados se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-70% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (17 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

[002738] **Ejemplo 567**

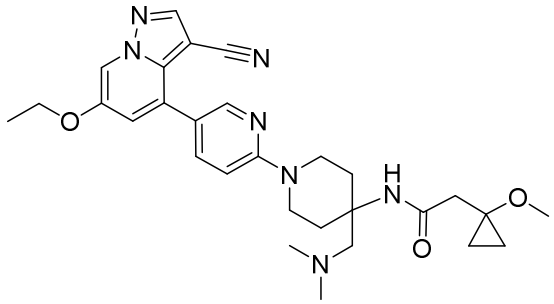


[002739] N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)bencensulfonamida

[002740] Una solución de 6-etoxi-4-(6-(1-(fenilsulfonil)-1,6-diazaspiro[2.5]octan-6-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario R52**; 10,5 mg, 0,0204 mmol) en dioxano (2 mL) y $H_2SO_{4(ac)}$ 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (5 mL) y se diluyó con agua. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,8 mg, 17% de rendimiento). MS

(apci) m/z = 533,2 (M+H).

[002741] **Ejemplo 568**



[002742] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-2-(1-metoxiciclopropil)acetamida

[002743] Etapa 1. Preparación de etil 2-ciclopropilidenacetato. Una solución de ((1-etoxiciclopropil)oxi)trimetilsilano (2,30 mL, 11,5 mmol) en tolueno (29 mL) se trató con (carboetoximetilen)trifenilfosforano (4,20 g, 12,0 mmol) y ácido benzoico (1,54 g, 12,6 mmol), luego se agitó a 90°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0 a 50% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título (1,1 g, 75%).

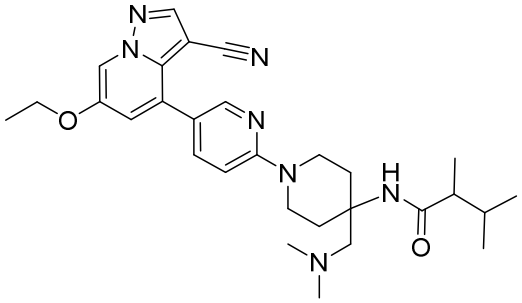
[002744] Etapa 2. Preparación de ácido 2-(1-metoxiciclopropil)acético A una solución de etil 2-ciclopropilidenacetato (0,50 g, 3,96 mmol) en MeOH (10 mL), se agregó trimetilfosfina (0,0205 mL, 0,198 mmol). La reacción se selló y se calentó a 45 °C durante 3 d. Después de la eliminación de la mayor parte del solvente al vacío, el residuo se absorbió en MeOH y se trató con NaOH (2 N, ac.; 3,96 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró primero, luego se diluyó con agua (5 mL) y se lavó con EtOAc (2x). Después de la separación de fases, la capa acuosa se acidificó a pH ~2 y luego se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (0,2 g, 39%).

[002745] Etapa 3. Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-2-(1-metoxiciclopropil)acetamida.

Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72,** 32,2 mg, 0,0768 mmol), ácido 2-(1-metoxiciclopropil)acético (10 mg, 0,077 mmol) y HATU (73,0 mg, 0,192 mmol) en DCM (154 µL) se trató con DIEA (134 µL, 0,768 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío,

y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (26 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 532,3 (M+H).

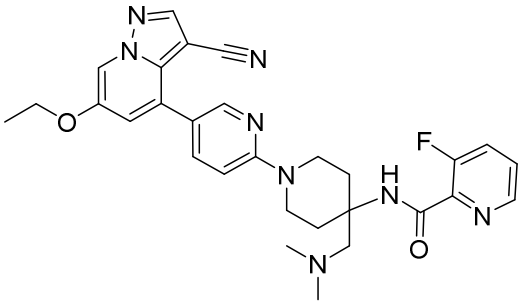
[002746] Ejemplo 569



[002747] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-2,3-dimetilbutanamida

[002748] El compuesto del título (21 mg, 43% de rendimiento) se preparó y se elaboró con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-2-(1-metoxiciclopropil)acetamida (**Ejemplo 568**), reemplazando ácido 2-(1-metoxiciclopropil)acético por ácido 2,3-dimetilbutanoico. MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

[002749] Ejemplo 570

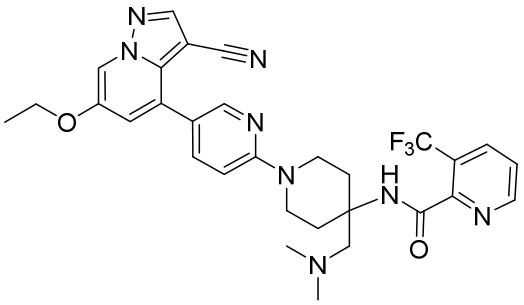


[002750] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-fluoropicolinamida

[002751] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72,** 50 mg, 0,119 mmol) en DMSO (795 µL) se trató secuencialmente con ácido 3-fluoropicolínico (0,0252 g, 0,179 mmol), DIEA (93,4 µL, 0,536 mmol) y HATU (90,6 mg, 0,238 mmol).

La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se dividió en EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en DCM y se extrajo secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (40,1 mg, 62% de rendimiento). MS (apci) m/z = 543,3 (M+H).

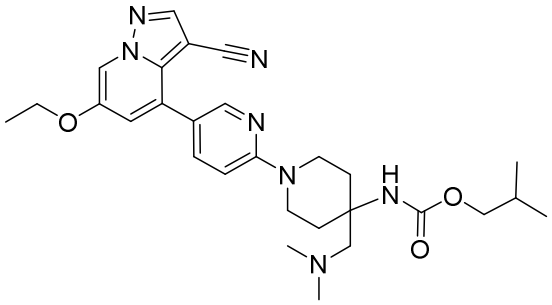
[002752] **Ejemplo 571**



[002753] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamida

[002754] El compuesto del título (24 mg, 34% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-fluoropicolinamida (**Ejemplo 570**), reemplazando ácido 3-fluoropicolínico por ácido 3-(trifluorometil)picolínico. MS (apci) m/z = 593,3 (M+H).

[002755] **Ejemplo 572**

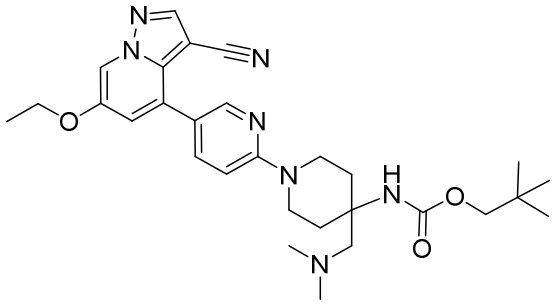


[002756] isobutil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002757] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72,** 30 mg,

0,072 mmol) y TEA (20 µL, 0,14 mmol) en DCM (715 µL) se trató con cloroformiato de isobutilo (9,4 µL, 0,072 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 6 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH, luego se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (30 mg, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

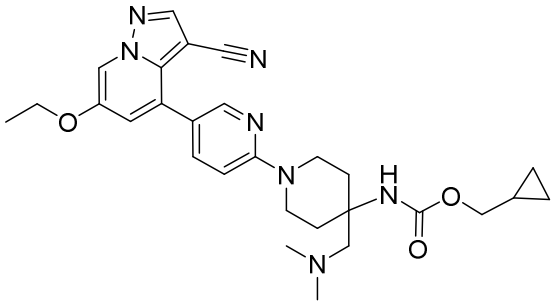
[002758] Ejemplo 573



[002759] neopentil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002760] El compuesto del título (18 mg, 44% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el isobutil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 572**), reemplazando cloroformiato de isobutilo por cloroformiato de neopentilo. MS (apci) m/z = 534,4 (M+H).

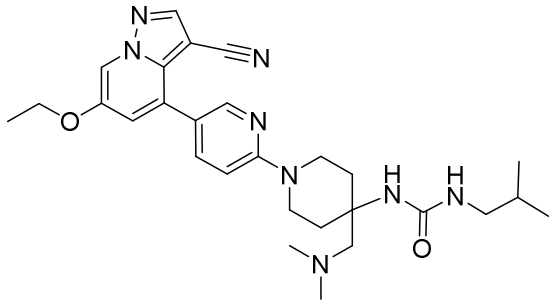
[002761] Ejemplo 574



[002762] ciclopropilmetil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002763] El compuesto del título (21 mg, 57% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el isobutil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 572**), reemplazando cloroformiato de isobutilo (1 equivalente) por cloroformiato de ciclopropilmetilo (1,2 equivalentes). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

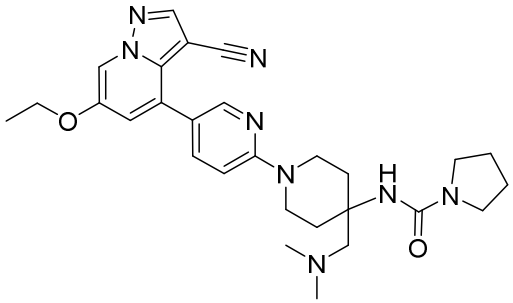
[002764] **Ejemplo 575**



[002765] 1-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-isobutilurea

[002766] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P72,** 30 mg, 0,072 mmol) y DIEA (125 µL, 0,715 mmol) en DMA (1,4 mL) se trató con cloroformiato de 4-nitrofenilo (17,3 mg, 0,0858 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, antes de agregar isobutilamina (35,5 µL, 0,358 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH, luego se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (1x) y salmuera (2x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (35 mg, 94% de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

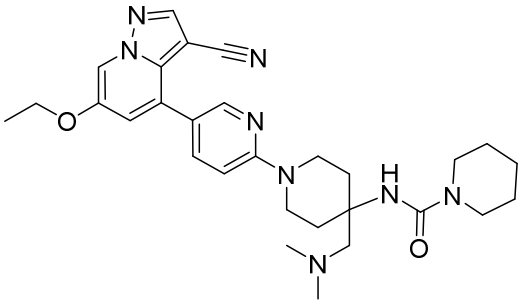
[002767] **Ejemplo 576**



[002768] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida

[002769] El compuesto del título (25 mg, 68% de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la 1-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-isobutilurea (**Ejemplo 575**), reemplazando isobutilamina (5 equivalentes) por pirrolidina (1 equivalente). La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, luego se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, antes de utilizar etapas de purificación/ conversión en base libre similares a las utilizadas en el **Ejemplo 575**. MS (apci) m/z = 517,3 (M+H).

[002770] **Ejemplo 577**

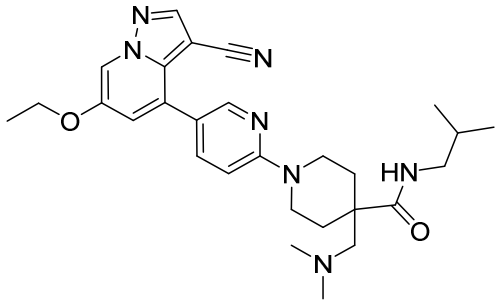


[002771] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)piperidin-1-carboxamida

[002772] El compuesto del título (25 mg, 68% de rendimiento) se preparó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la 1-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-isobutilurea (**Ejemplo 575**), reemplazando isobutilamina (5 equivalentes) por piperidina (1 equivalente). Para la preparación, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, luego se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, luego se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, antes de

utilizar etapas de purificación/ conversión en base libre similares a las utilizadas en el **Ejemplo 575**. MS (apci) m/z = 531,3 (M+H).

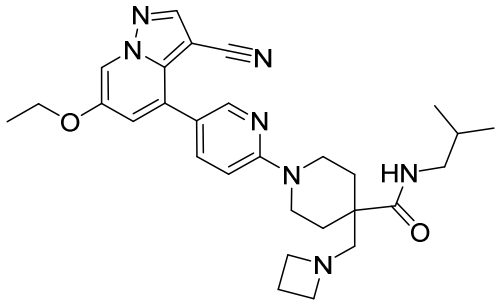
[002773] **Ejemplo 578**



[002774] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((dimetilamino)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002775] Una solución de dimetilamina clorhidrato (41,7 mg, 0,511 mmol) en DCM (1,0 ml) se trató con trietilamina (69,3 µL, 0,511 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de introducir 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 48,5 mg, 0,102 mmol). La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (108 mg, 0,511 mmol), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua-ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajeron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (23,1 mg, 45% de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

[002776] **Ejemplo 579**

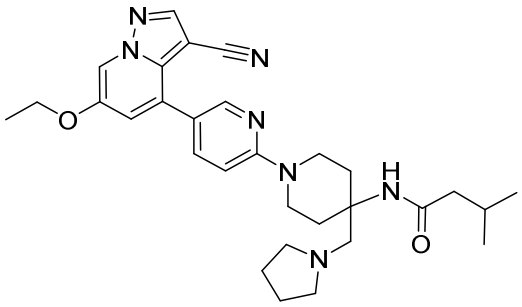


[002777] 4-(azetidin-1-ilmetil)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002778] Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 58,6 mg, 0,123

mmol) en DCM (1,2 mL) se trató secuencialmente con azetidina (41,6 µL, 0,617 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (131 mg, 0,617 mmol), y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (42,8 mg, 57% de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,4 (M+H).

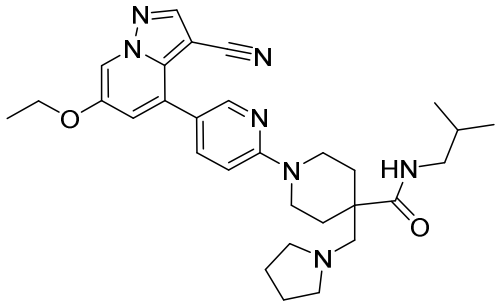
[002779] Ejemplo 580



[002780] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002781] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P97**; 30 mg, 0,065 mmol) y TEA (19 µL, 0,13 mmol) en DCM (673 µL) se trató con cloruro de isovalerilo (8,2 µL, 0,067 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH, luego se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (1x) y salmuera (2x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,4 (M+H).

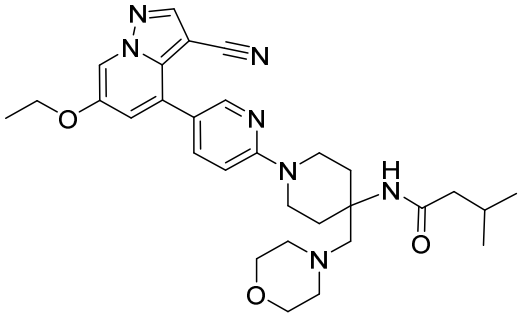
Ejemplo 581



[002782] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-carboxamida

[002783] Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 54,6 mg, 0,115 mmol) en DCM (1,2 mL) se trató secuencialmente con pirrolidina (48,0 µL, 0,575 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (122 mg, 0,575 mmol), y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (44,4 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

[002784] **Ejemplo 582**

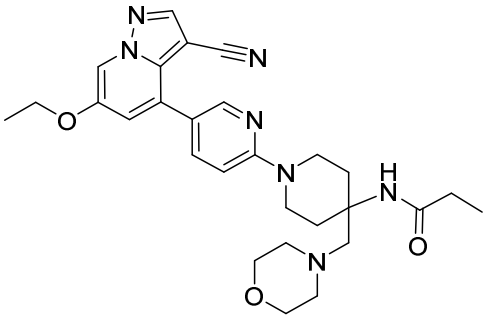


[002785] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002786] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73,** 30 mg, 0,065 mmol) y TEA (18 µL, 0,13 mmol) en DCM (650 µL) se trató con cloruro de isovalerilo (7,9 µL, 0,065 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se

trató con cloruro de isovalerilo adicional (7,9 µL, 0,065 mmol) y se agitó durante 3 h más. La mezcla resultante se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH, y luego se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua (1x) y salmuera (2x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (35 mg, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

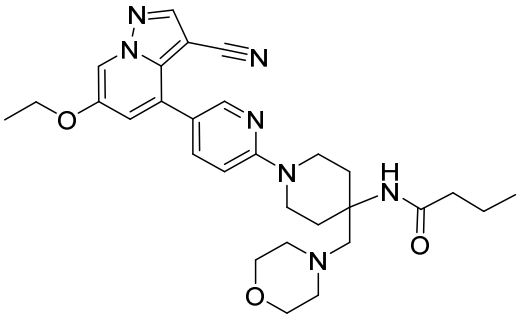
[002787] **Ejemplo 583**



[002788] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)propionamida

[002789] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73,** 40 mg, 0,087 mmol) y TEA (24 µL, 0,17 mmol) en DCM (867 µL) se trató con cloruro de propionilo (8,0 mg, 0,087 mmol), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH, y luego se extrajeron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua (1x) y salmuera (2x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (31 mg, 69% de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

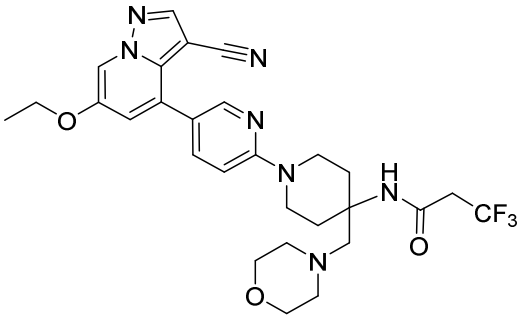
[002790] **Ejemplo 584**



[002791] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)butiramida

[002792] El compuesto del título (29 mg, 63% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)propionamida (**Ejemplo 583**), reemplazando cloruro de propionilo por cloruro de butirilo. MS (apci) m/z = 532,4 (M+H).

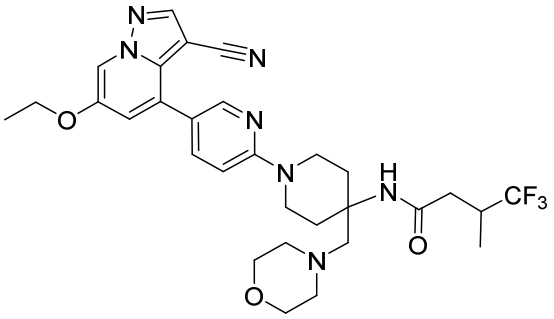
[002793] **Ejemplo 585**



[002794] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-3,3,3-trifluoropropanamida

[002795] El compuesto del título (29 mg, 47% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)propionamida (**Ejemplo 583**), reemplazando cloruro de propionilo por cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo. MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

[002796] **Ejemplo 586**



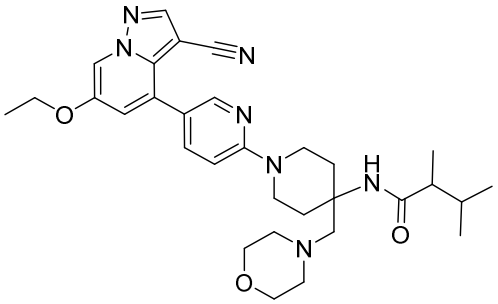
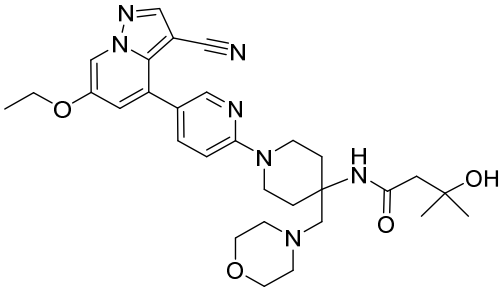
[002797] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida

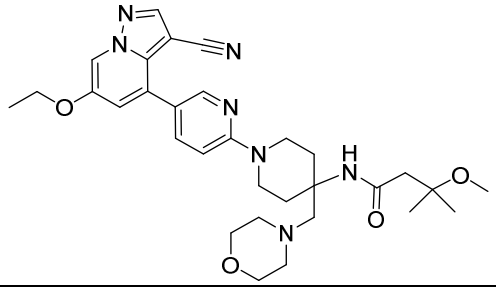
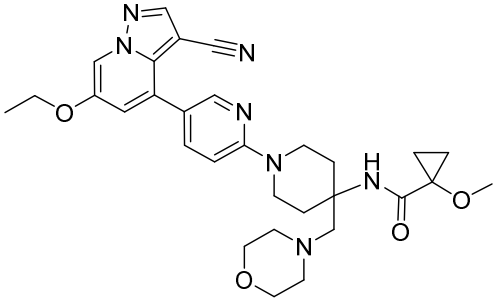
[002798] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73,** 30 mg, 0,065 mmol), ácido 3-trifluorometilbutírico (10 mg, 0,065 mmol) y HATU (62 mg, 0,16 mmol) en DCM (130 µL) se trató con DIEA (114 µL, 0,65 mmol), luego se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se

purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (31 mg, 80% de rendimiento). MS (apci) m/z = 600,3 (M+H).

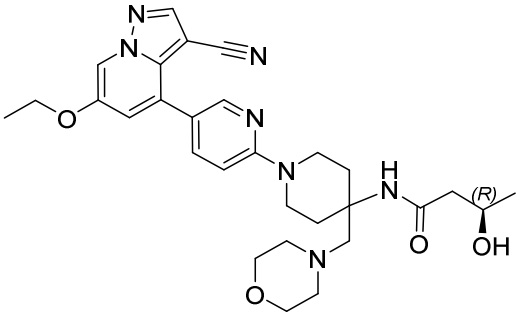
[002799] Los compuestos de la Tabla **OOO** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida (**Ejemplo 586**), reemplazando ácido 3-trifluorometilbutírico por el ácido carboxílico adecuado. (*) indica que el ácido carboxílico se prepara en la sección de reactivos, de lo contrario se utilizaron reactivos comerciales. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron luego de la purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Cuando las condiciones cromatográficas dieron como resultado el aislamiento de la sal de TFA del compuesto del título, después de la cromatografía se realizó una preparación básica como en **Ejemplo 586**.

Tabla OOO

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
587		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-2,3-dimetilbutanamida	560,3 (M+H)
588		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-3-hidroxi-3-metilbutanamida	562,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
589		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-3-metoxi-3-metilbutanamida	576,4 (M+H)
590		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-1-metoxiciclopropan-1-carboxamida	560,3 (M+H)

[002800] **Ejemplo 591**

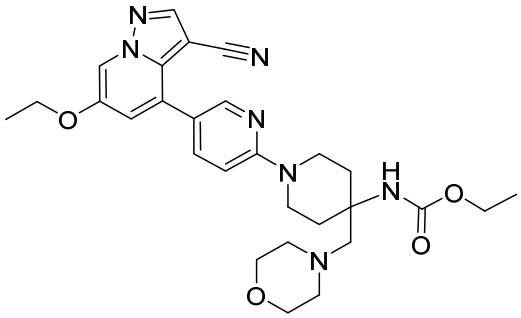


[002801] (R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)-3-hidroxibutanamida

[002802] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73,** 30 mg, 0,065 mmol), ácido (R)-3-hidroxibutírico (6,8 mg, 0,065 mmol) y HATU (25 mg, 0,065 mmol) en DCM (650 µL) se trató con DIEA (11 µL, 0,065 mmol), luego se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para

obtener el compuesto del título (17 mg, 48% de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

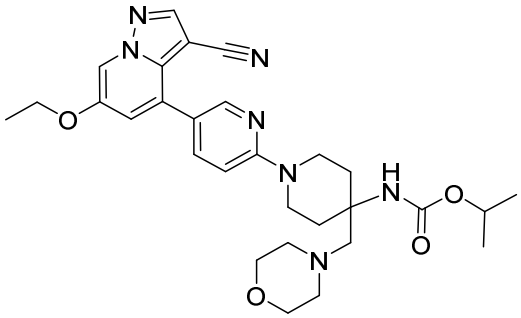
[002803] **Ejemplo 592**



[002804] Etil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)carbamato

[002805] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(morfolinometil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P73,** 25 mg, 0,054 mmol) y DIEA (18,9 µL, 0,108 mmol) en DCM (500 µL) se trató con carbonocloridato de etilo (7,05 mg, 0,0650 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 40-100% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (20,5 mg, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

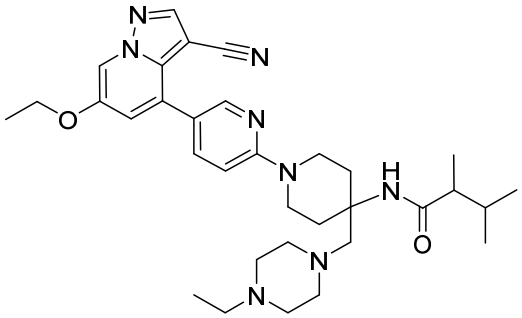
[002806] **Ejemplo 593**



[002807] Isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)carbamato

[002808] El compuesto del título (22 mg, 64% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el etil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 592**), reemplazando carbonocloridato de etilo por carbonocloridato de isopropilo. MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

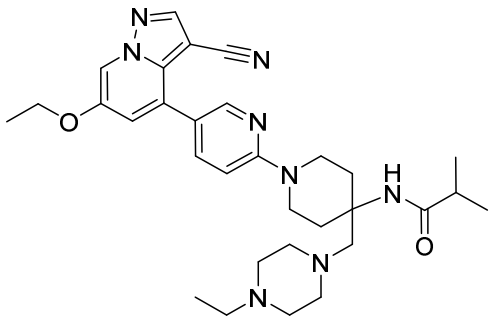
[002809] **Ejemplo 594**



[002810] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2,3-dimetilbutanamida

[002811] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74,** 40 mg, 0,082 mmol), ácido 2,3-dimetilbutanoico (9,5 mg, 0,082 mmol) y HATU (78 mg, 0,20 mmol) en DCM (164 µL) se trató con DIEA (143 µL, 0,820 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN:agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH, y luego se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (18 mg, 37% de rendimiento). MS (apci) m/z = 587,4 (M+H).

[002812] **Ejemplo 595**

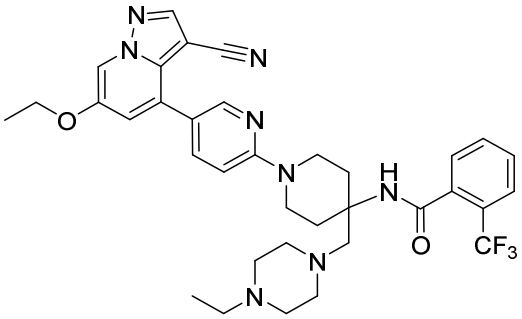


[002813] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida

[002814] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P98**; 9,5 mg, 0,0169 mmol), ácido isobutírico (1,86 mg, 0,0211 mmol) y DIEA (14,8 µL, 0,0846 mmol) en DMF (169 µL) se trató con HATU (8,04 mg, 0,0211 mmol). La mezcla

resultante se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, y luego se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en EtOAc como el eluyente del gradiente). El residuo purificado se trituró con MTBE, luego se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (9 mg, 95% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002815] **Ejemplo 596**

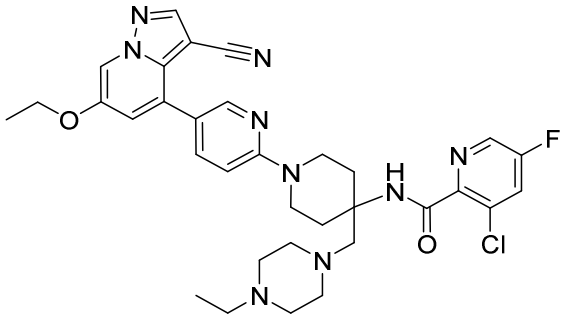


[002816] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida

[002817]

El compuesto del título se puede preparar de una manera similar a la descrita para la N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida (**Ejemplo 595**), reemplazando ácido isobutírico por ácido 2-(trifluorometil)benzoico.

[002818] **Ejemplo 597**

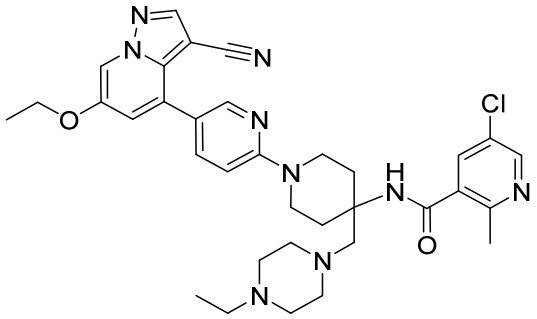


[002819] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida

[002820] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P74,** 23,5 mg, 0,0481 mmol) en DMSO (481 µL) se trató con DIEA (42,0 µL, 0,240 mmol), ácido 3-cloro-5-fluoropicolínico (16,9 mg, 0,0962 mmol) y HATU (36,6 mg, 0,0962 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se

purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (20,6 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 646,3 (M+H).

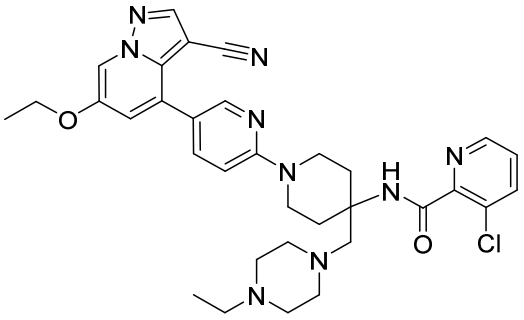
[002821] **Ejemplo 598**



[002822] 5-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-2-metilnicotinamida

[002823] El compuesto del título (17,2 mg, 56% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida (**Ejemplo 597**), reemplazando ácido 3-cloro-5-fluoropicolínico (2 equivalentes) por ácido 5-cloro-2-metil-3-piridincarboxílico (1 equivalente). MS (apci) m/z = 642,4 (M+H).

[002824] **Ejemplo 599**

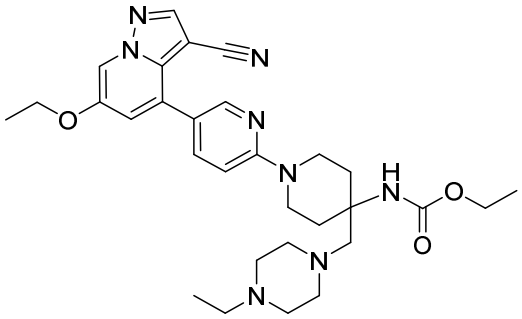


[002825] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)picolinamida

[002826] Una solución de 4-(6-(4-amino-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P98**; 31,9 mg, 0,0568 mmol) en DMF (169 µL) se trató con DIEA (9,2 µL, 0,0568 mmol), ácido 3-cloropicolínico (26,9 mg, 0,170 mmol) y HATU (43,2 mg, 0,114 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 10-25% de

[MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (23,4 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 628,3 (M+H).

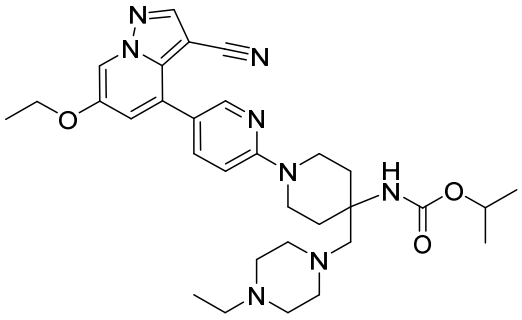
[002827] **Ejemplo 600**



[002828] etil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002829] El compuesto del título (13,7 mg, 51% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el metil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 392**), con las siguientes excepciones, cloroformiato de metilo se reemplazó por cloroformiato de etilo, y la reacción se agitó durante solo 1 h antes de filtrarla. MS (apci) m/z = 561,3 (M+H).

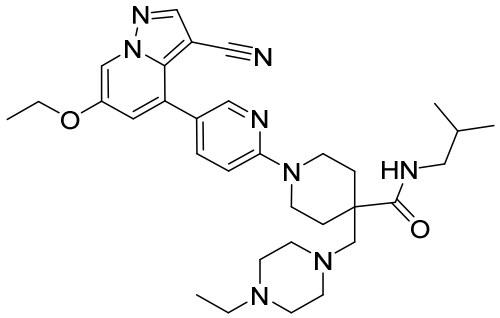
[002830] **Ejemplo 601**



[002831] Isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002832] El compuesto del título (8,5 mg, 30% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el metil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 392**), con las siguientes excepciones, cloroformiato de metilo se reemplazó por cloroformiato de isopropilo, y la reacción se agitó durante la noche antes de filtrarla. MS (apci) m/z = 574,4 (M+H).

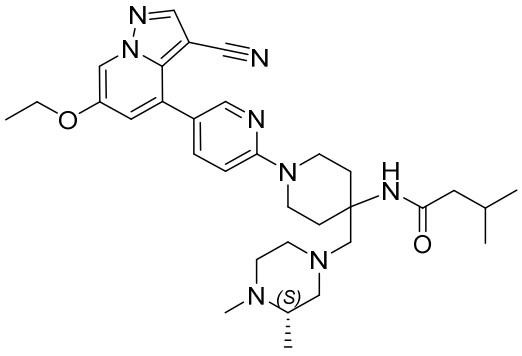
[002833] **Ejemplo 602**



[002834] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002835] Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 51,8 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 mL) se trató secuencialmente con 1-etilpiperazina (69,3 µL, 0,546 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (116 mg, 0,546 mmol), y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (32,3 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002836] **Ejemplo 603**

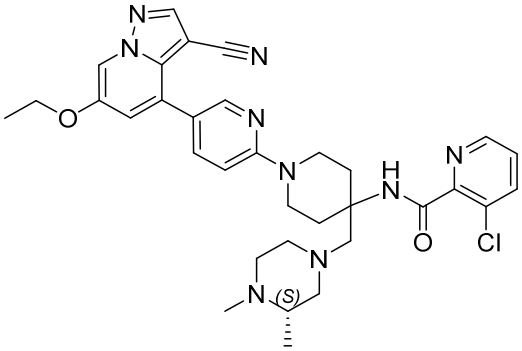


[002837] (S)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002838] Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamida (**Intermediario P102**; 500 mg, 1,189 mmol) en DCM (5 mL) se trató con (S)-1,2-dimetilpiperazina (**Intermediario R28**; 42,6

mg, 0,373 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (63,2 mg, 0,298 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (5,4 mg, 12% de rendimiento). MS (apci) m/z = 573,3 (M+H).

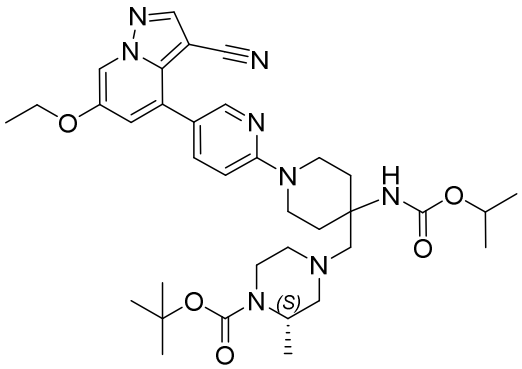
[002839] Ejemplo 604



[002840] (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)picolinamida

[002841] Una solución de (S)-4-(6-(4-amino-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P155**; 37,0 mg, 0,0757 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DIEA (132 µL, 0,757 mmol), ácido 3-cloropicolínico (35,8 mg, 0,227 mmol) y HATU (57,6 mg, 0,151 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron, y el residuo resultante se absorbió con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (14,6 mg, 29% de rendimiento). MS (apci) m/z = 628,2 (M+H).

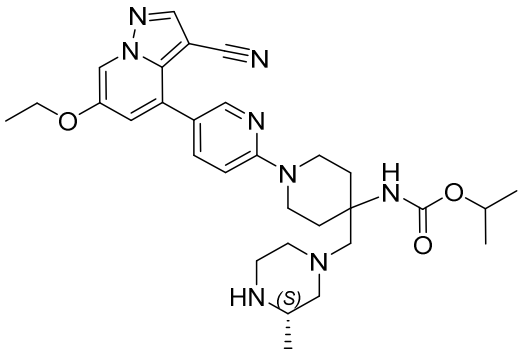
[002842] **Ejemplo 605**



[002843] ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((isopropoxicarbonil)amino)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato

[002844] Una solución de isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P105**; 47,8 mg, 0,100 mmol) en DCE (3 mL) se trató con ter-butil (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,502 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (128 mg, 0,602 mmol) y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (primero con el uso de 0-25% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente, luego con el uso de 0-40% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en EtOAc) para obtener el compuesto del título (44,5 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) m/z = 661,3 (M+H).

[002845] **Ejemplo 606**

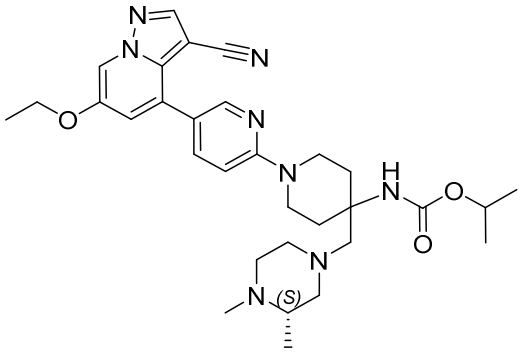


[002846] isopropil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002847] Una solución de ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((isopropoxicarbonil)amino)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 605**; 23,1 mg, 0,0350 mmol) en dioxano (500

μL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (5,74 μL, 0,0699 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en 4:1 DCM:iPrOH, luego se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (21,5 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 561,3 (M+H).

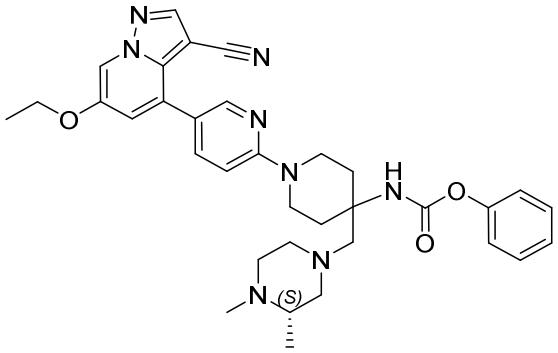
[002848] **Ejemplo 607**



[002849] isopropil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002850] Una solución de isopropil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 606**; 12,5 mg, 0,02229 mmol) en DCE (1,0 mL) se trató con formaldehído (37 % en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 9,046 mg, 0,1115 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (28,35 mg, 0,1338 mmol), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se suspendió en 4:1 DCM:iPrOH y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (8,7 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) m/z = 575,3 (M+H).

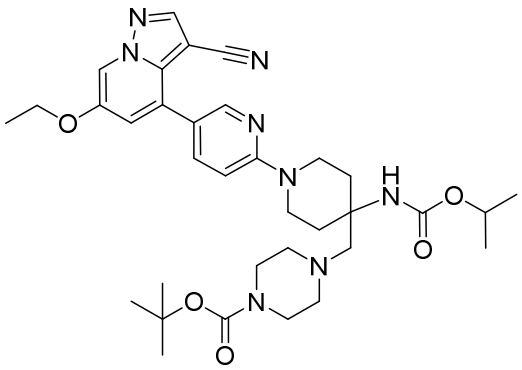
[002851] **Ejemplo 608**



[002852] Fenil (S)-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002853] Una solución de (S)-4-(6-(4-amino-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P155**; 33,1 mg, 0,0677 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DIEA (47,3 µL, 0,271 mmol) y carbonocloridato de fenilo (12,8 µL, 0,102 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM. La solución de DCM se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se purificaron mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,4 mg, 3% de rendimiento). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

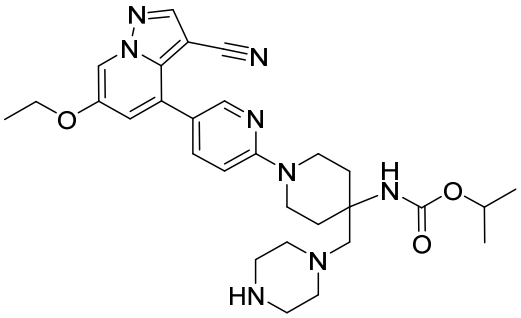
[002854] **Ejemplo 609**



[002855] Ter-butil 4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((isopropoxicarbonil)amino)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato

[002856] Una solución de isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P105**; 38,9 mg, 0,0816 mmol) en DCE (1,5 mL) se trató con ter-butil piperazin-1-carboxilato (76,0 mg, 0,408 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (104 mg, 0,490 mmol) y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (19,7 mg, 37% de rendimiento). MS (apci) m/z = 647,3 (M+H).

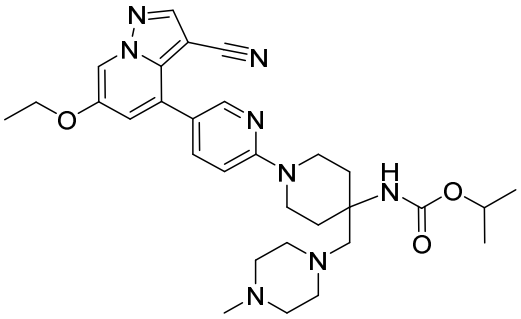
[002857] **Ejemplo 610**



[002858] isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-4-il)carbamato

[002859] Una solución de ter-butil 4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((isopropoxicarbonil)amino)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 609**; 14,5 mg, 0,0224 mmol) en dioxano (500 µL) se trató con $HCl_{(ac)}$ 12 M (3,68 µL, 0,0448 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en 4:1 DCM:iPrOH, luego se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (8,5 mg, 69% de rendimiento). MS (apci) m/z = 547,25 (M+H).

[002860] **Ejemplo 611**

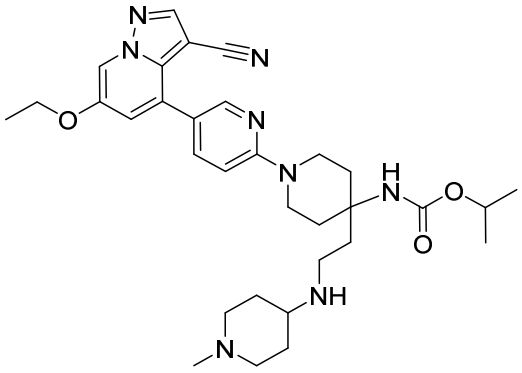


[002861] Isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)carbamato

[002862] Una solución de isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 610**; 5,7 mg, 0,010 mmol) en DCE (1,0 mL) se trató con formaldehído (37 % en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 4,231 mg, 0,05213 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (13,26 mg, 0,06256 mmol), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DCM, luego se extrajo secuencialmente con

agua y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Después de volver a extraer los extractos acuosos con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-30% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,1 mg, 36% de rendimiento). MS (apci) m/z = 561,3 (M+H).

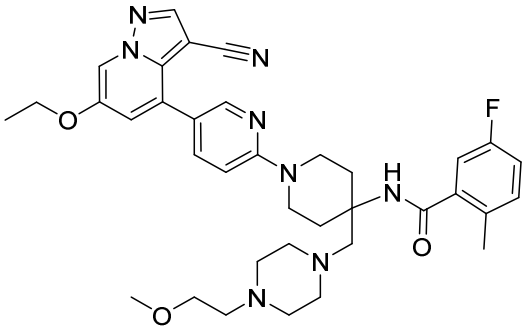
[002863] Ejemplo 612



[002864] isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)etil)piperidin-4-il)carbamato

[002865] Una solución de isopropil (1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario P105**; 35,5 mg, 0,0745 mmol) en DCE (1,0 mL) se trató con 1-metilpiperidin-4-amina (42,5 mg, 0,372 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (94,7 mg, 0,447 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo secuencialmente con agua y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Después de volver a extraer los extractos acuosos con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de [MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,3 mg, 5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 575,3 (M+H).

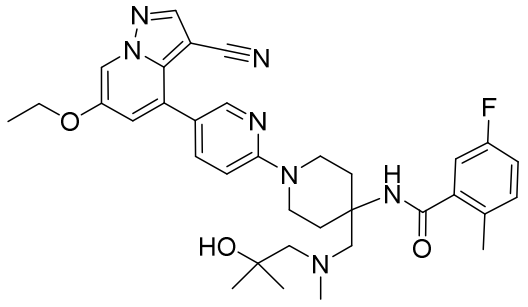
[002866] **Ejemplo 613**



[002867] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002868] Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario P70,** 33,6 mg, 0,0638 mmol) y 1-(2-metoxietil)piperazina (28,5 µL, 0,191 mmol) en DCM (319 µL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (20,3 mg, 0,0957 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de [9:1 DCM:MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (30,3 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) m/z = 655,4 (M+H).

[002869] **Ejemplo 614**

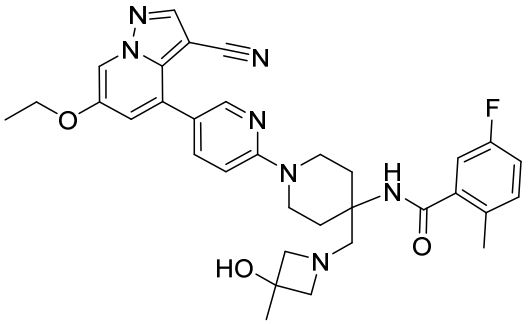


[002870] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002871] Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 381**; 30,6 mg, 0,0510 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 19,2 µL, 0,255 mmol) en DCE (255 µL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (108 mg, 0,510 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de [9:1 DCM:MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (26,5 mg, 85% de rendimiento). MS (apci) m/z = 614,4 (M+H).

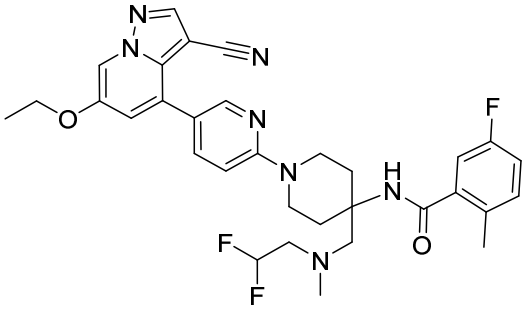
[002872] **Ejemplo 615**



[002873] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002874] Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Intermediario P70,** 44,3 mg, 0,0841 mmol), 3-hidroxi-3-metilazetidina clorhidrato (31,2 mg, 0,252 mmol) y DIEA (44,1 µL, 0,252 mmol) en DCM (421 µL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (26,7 mg, 0,126 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de [9:1 DCM:MeOH con 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (42,2 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

[002875] **Ejemplo 616**

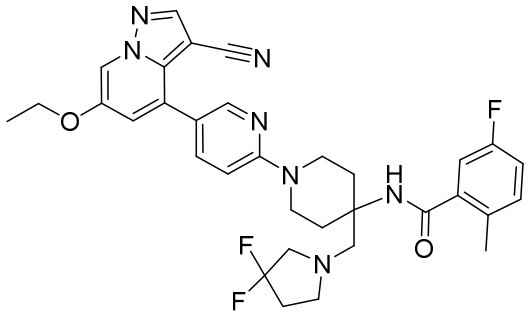


[002876] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(((2,2-difluoroetil)(metil)amino)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002877] El compuesto del título (17,5 mg, 35% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-

(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 615**), reemplazando 3-hidroxi-3-metilazetidina clorhidrato por 2,2-difluoro-N-metiletanamina clorhidrato. MS (apci) m/z = 606,3 (M+H).

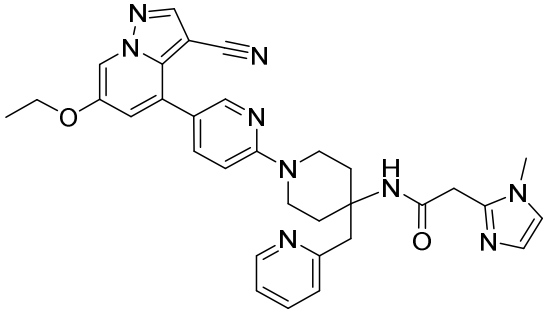
[002878] **Ejemplo 617**



[002879] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[002880] El compuesto del título (45,4 mg, 84% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 615**), reemplazando 3-hidroxi-3-metilazetidina clorhidrato por 3,3-difluoropirrolidina clorhidrato. MS (apci) m/z = 618,3 (M+H).

[002881] **Ejemplo 618**



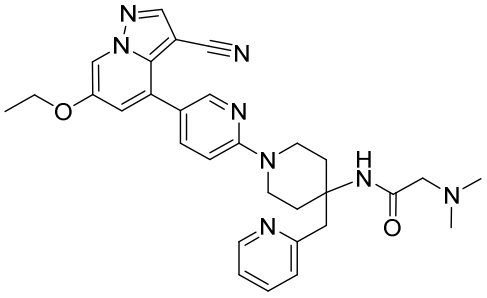
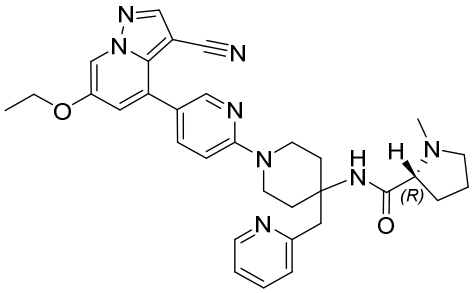
[002882] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acetamida

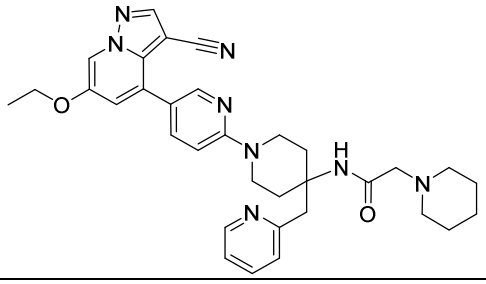
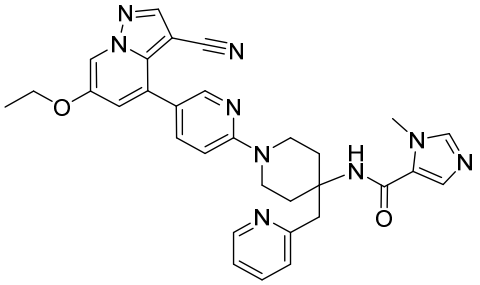
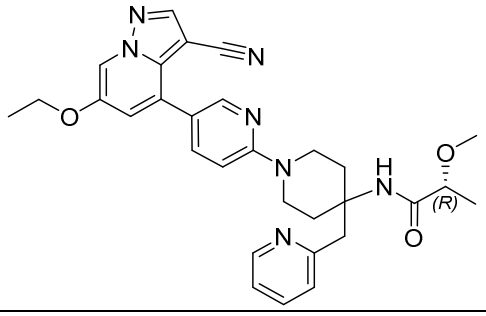
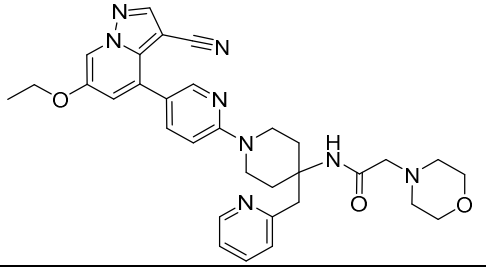
[002883] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida (**Intermediario R33**; 92,9 mg, 0,172 mmol), 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 44 mg, 0,156 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (108 mg, 0,779 mmol) en DMSO (1039 µL) se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla

se filtró, y el filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH (5 mL), se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres PI-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (34,9 mg, 39% de rendimiento). MS (apci) m/z = 576,3 (M+H).

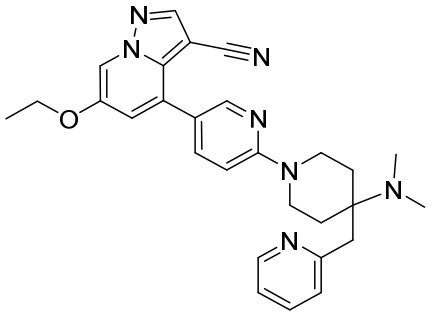
[002884] Los compuestos de la Tabla **PPP** se prepararon, se elaboraron y se convirtieron en base libre con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acetamida (**Ejemplo 618**), reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida (**Intermediario R33**) por la amina adecuada (1,0-1,5 equivalentes). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde.

Tabla PPP

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
619		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida	539,3 (M+H)
620		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida	565,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
621		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida	579,4 (M+H)
622		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida	562,3 (M+H)
623		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-metoxipropanamida	540,2 (M+H)
624		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-morfolinoacetamida	581,3 (M+H)

[002885] Ejemplo 625



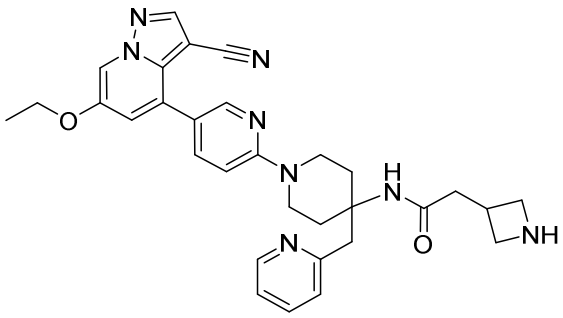
[002886]

[002887] 4-(6-(4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-

etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002888] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N,N-dimetil-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-amina (**Intermediario R29**; 71 mg, 0,16 mmol), 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 30 mg, 0,11 mmol) y $K_2CO_{3(s)}$ (73 mg, 0,53 mmol) en DMSO (1063 µL) se agitó durante 1 h a 100°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (usando 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH (5 mL), se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres PI-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (15 mg, 29% de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,3 (M+H).

[002889] Ejemplo 626



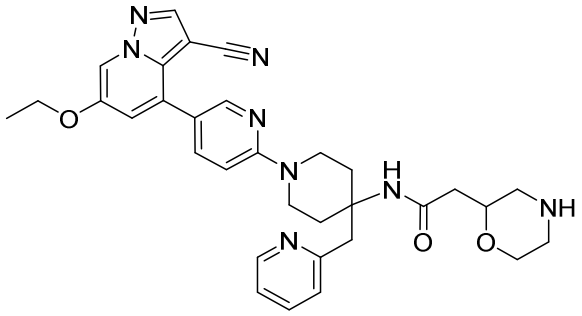
[002890]

[002891] 2-(azetidin-3-il)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida

[002892] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(2-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)azetidin-1-carboxilato. Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P106**; 41 mg, 0,09mmol) y ácido 2-(1-(ter-butoxicarbonil)azetidin-3-il)acético (21 mg, 0,1 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató secuencialmente con DIEA (32 µL, 0,18 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de [20% de MeOH en DCM] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (59 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 651 (M+H).

[002893] Etapa 2: Preparación de 2-(azetidin-3-il)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)acetamida. Una solución de ter-butil 3-(2-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)azetidin-1-carboxilato (59mg, 0,091mmol) en DCM (3,00 mL) se trató con TFA (3,00 mL, 39,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (3 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de [20% de MeOH/DCM] en DCM y luego 0- 50% de MeOH en (20% de MeOH/DCM) como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (10 mg, 20% de rendimiento). MS (apci) m/z = 551,2 (M+H).

[002894] **Ejemplo 627**

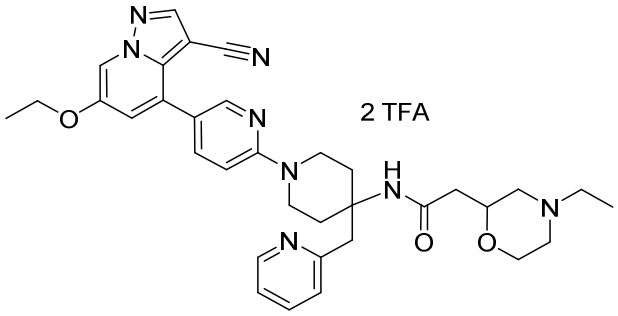


[002895] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(morfolin-2-il)acetamida

[002896] Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(2-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)morfolin-4-carboxilato. Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P106**; 32 mg, 0,07 mmol) y ácido 2-(4-(ter-butoxicarbonil)morfolin-2-il)acético (19mg, 0,08mmol) en DCM (0,35 mL) se trató secuencialmente con DIEA (25 µL, 0,14 mmol) y HATU (32 mg, 0,085 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de [20% de MeOH en DCM] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (48 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 681 (M+H).

[002897] Etapa 2: Preparación de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(morfolin-2-il)acetamida. Una solución de ter-butil 2-(2-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)morfolin-4-carboxilato (Etapa 1; 48 mg, 0,071 mmol) en DCM (300 µL) se trató con TFA (300 µL, 3,92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 80 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de MeOH en [20% de MeOH/ DCM] como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (8 mg, 20% de rendimiento). MS (apci) m/z = 581,25 (M+H).

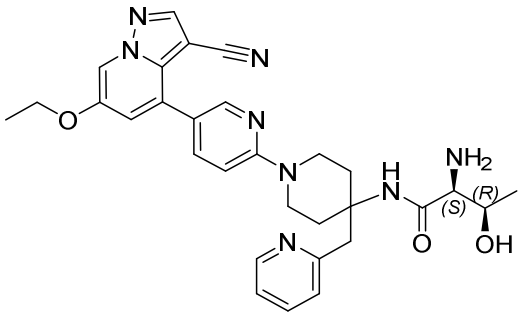
[002898] **Ejemplo 628**



[002899] bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-etilmorfolin-2-il)acetamida

[002900] Una solución de N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(morfolin-2-il)acetamida (**Ejemplo 627**; 6 mg, 0,01 mmol) en DCM (100 µL) se trató secuencialmente con acetaldehído (2 µL, 0,03 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (11 mg, 0,052 mmol), y se agitó durante 2 d y 19 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN:agua con 0,1% de TFA) para obtener el compuesto del título (0,831 mg, 13% de rendimiento). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

[002901] **Ejemplo 629**

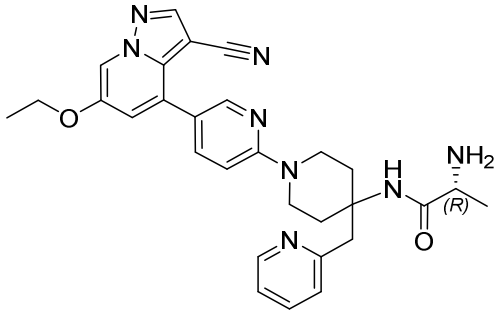


[002902] (2S,3R)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-3-hidroxibutanamida

[002903] Etapa 1: Preparación de (9H-fluoren-9-il)metil ((2S,3R)-1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato. Una solución de 4-(6-(4-amino-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P106**; 7,8 mg, 0,0172 mmol) en DCM (0,35 mL) se trató secuencialmente con HATU (7,85 mg, 0,0206 mmol), DIEA (3,00 µL, 0,0172 mmol) y (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treonina (5,87 mg, 0,0172 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 d a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo (0,0172 mmol; rendimiento cuantitativo asumido) que se usó directamente en la etapa 2. MS (apci) m/z = 777,3 (M+H).

[002904] Etapa 2: Preparación de (2S,3R)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-3-hidroxibutanamida. Una solución de (9H-fluoren-9-il)metil ((2S,3R)-1-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato (0,0172 mmol) en 1:1 v/v de morfolina y DCM (1 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5 a 95% acetonitrilo/agua con 0,2% de TFA) para obtener el producto del título después de convertirse en base libre con HCO_3 a la resina Stratosphere (5 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) m/z = 555,7 (M+H).

[002905] **Ejemplo 630**

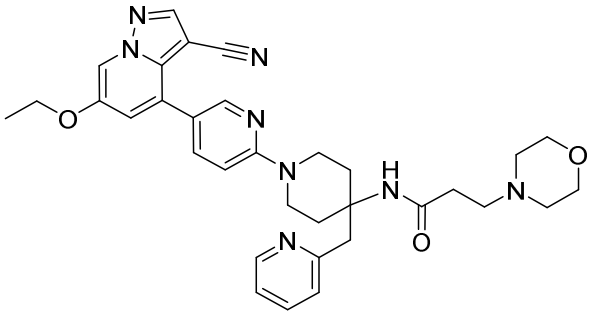
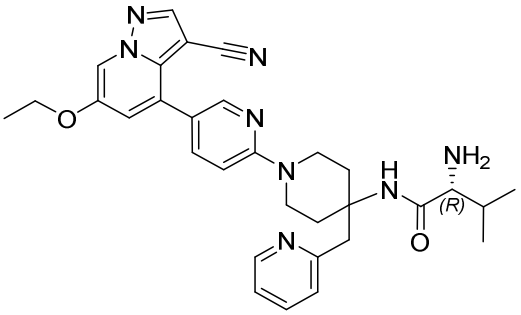
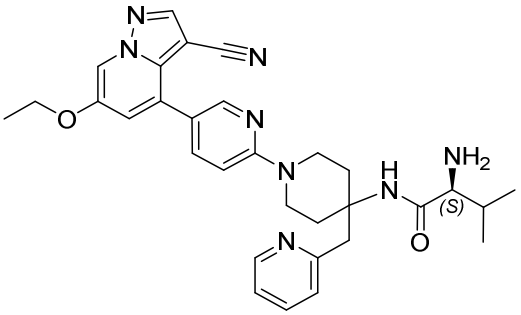


[002906] (R)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propanamida

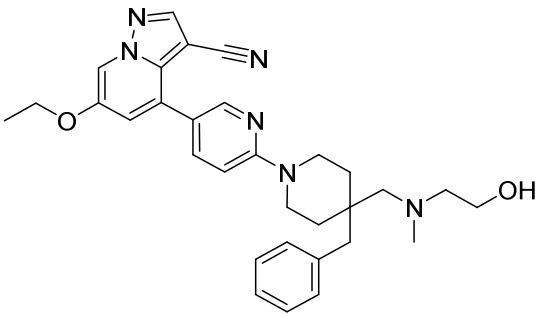
[002907] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (9H-fluoren-9-il)metil (R)-(1-oxo-1-((4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato (**Intermediario R39**; 130 mg, 0,182 mmol) en DMF (0,3mL) se trató con $Cs_2CO_{3(s)}$ (270 mg, 0,829 mmol) y 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 46,8 mg, 0,166 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH (5 mL), se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres PI-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (30,2 mg, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

[002908] Los compuestos de la Tabla **QQQ** se prepararon, se elaboraron y se convirtieron en base libre con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de (R)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propanamida (**Ejemplo 630**), reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (9H-fluoren-9-il)metil (R)-(1-oxo-1-((4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)amino)propan-2-il)carbamato (**Intermediario R39**) por la amina adecuada (1,0-1,5 equivalentes). Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde.

Tabla QQQ

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
631		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-3-morfolinopropanamida	595,3 (M+H)
632		(R)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida	553,3 (M+H)
633		(S)-2-amino-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida	553,3 (M+H)

[002909] **Ejemplo 634**

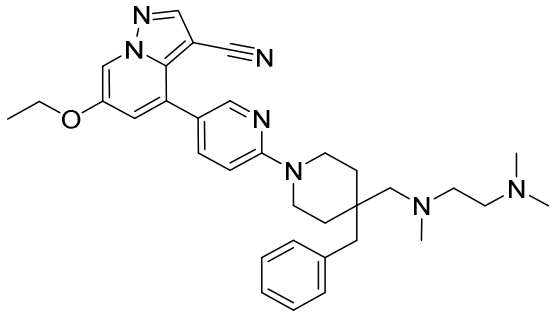


[002910] 4-(6-(4-bencil-4-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002911] Una solución de 4-(6-(4-bencil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-

etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P77,** 10 mg, 0,0215 mmol) y 2-(metilamino)etan-1-ol (13,0 mg, 0,173 mmol) en DCE (750 µL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se trató con $NaBH(AcO)_3$ (105,9 mg, 0,4997 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 d a temperatura ambiente, antes de introducir más 2-(metilamino)etan-1-ol (13,0 mg, 0,173 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (105,9 mg, 0,4997 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de diluirla con DCM, y se extrajo con agua (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (1,8 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 525,25 (M+H).

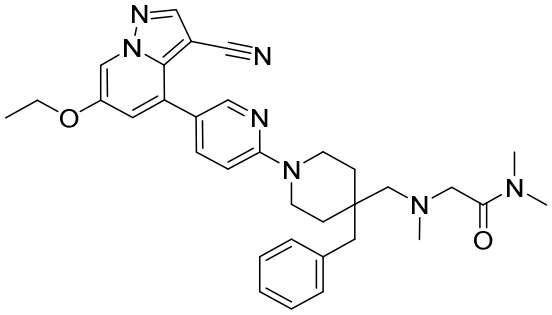
[002912] Ejemplo 635



[002913] 4-(6-(4-bencil-4-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[002914] Una solución de 4-(6-(4-bencil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P77,** 10,5 mg, 0,0226 mmol) y N^1,N^1,N^2-trimetiletan-1,2-diamina (24,1 mg, 0,236 mmol) en DCE (750 µL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se trató con $NaBH(AcO)_3$ (75 mg, 0,354 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% DCM/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (6,0 mg, 48% de rendimiento).MS (apci) m/z = 552,3 (M+H).

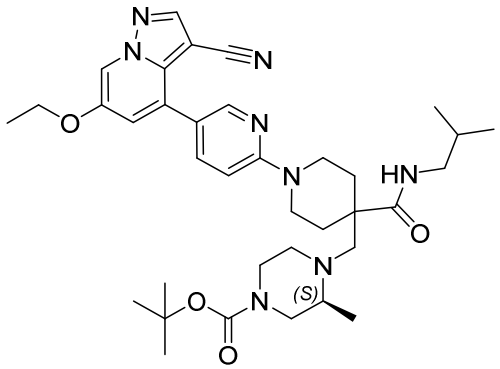
[002915] **Ejemplo 636**



[002916] 2-(((4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida

[002917] Una solución de 4-(6-(4-bencil-4-formilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P77,** 11,4 mg, 0,0245 mmol) y N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (28,4 mg, 0,245 mmol) en DCE (750 µL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se trató con $NaBH(AcO)_3$ (104 mg, 0,490 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (2,3 mg, 17% de rendimiento). MS (apci) m/z = 566,25 (M+H).

[002918] **Ejemplo 637**



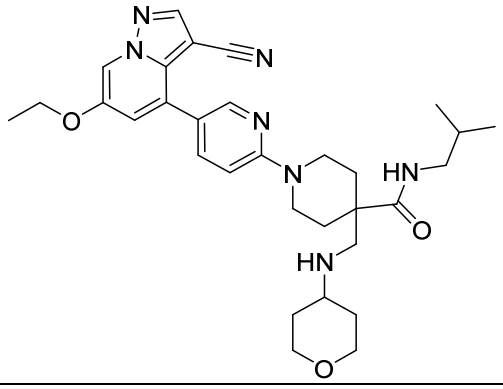
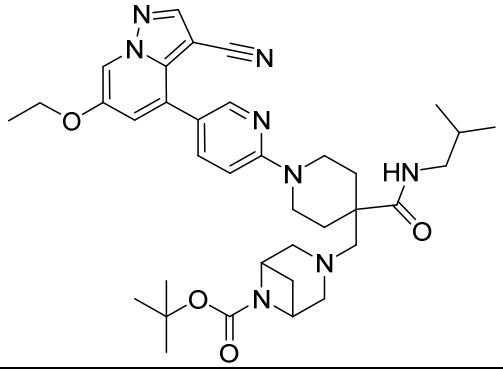
[002919] ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

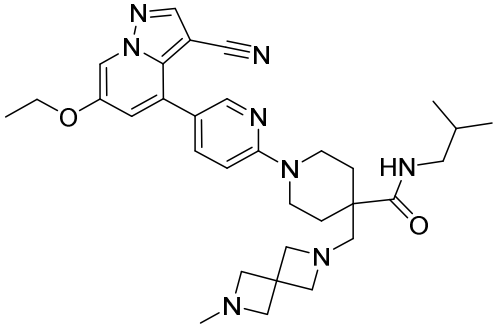
[002920] Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 45,6 mg, 0,0961 mmol) y ter-butil (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (96,22 mg, 0,4804 mmol) en DCE (1 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de agregar $NaBH(AcO)_3$

(122,2 mg, 0,5765 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 d a temperatura ambiente, luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 20-80% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (37,9 mg, 57% de rendimiento). MS (apci) m/z = 659,3 (M+H).

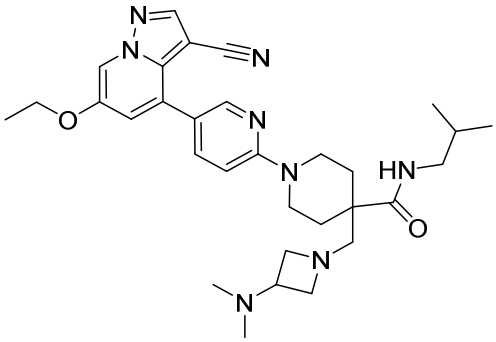
[002921] Los compuestos de la Tabla **RRR** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 637**), reemplazando 1 ter-butil (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato por la amina adecuada y con el uso de 4-6 equivalentes de $NaBH(AcO)_3$. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción, tanto antes como después de la adición de $NaBH(AcO)_3$, se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron luego de una preparación acuosa similar con agua o salmuera, seguida de una purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla RRR

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
638		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida	560,3 (M+H)
639		ter-butil 3-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato	657,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
640		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((6-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida	571,3 (M+H)

[002922] **Ejemplo 641**



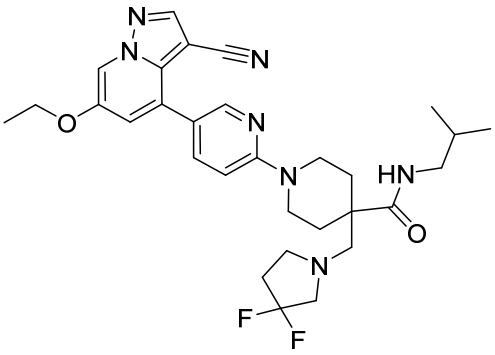
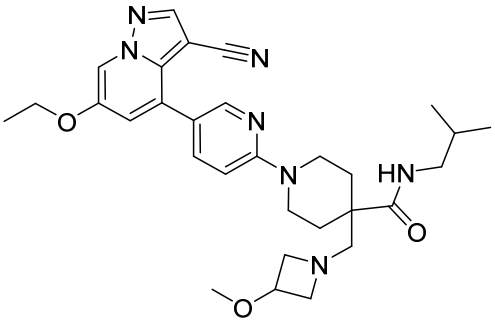
[002923] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-(dimetilamino)azetidin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

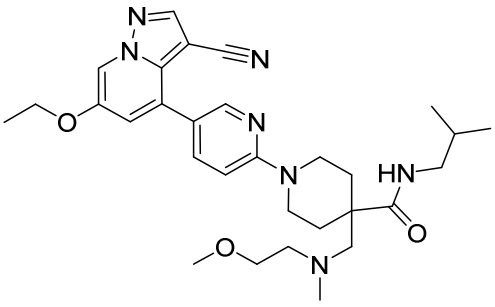
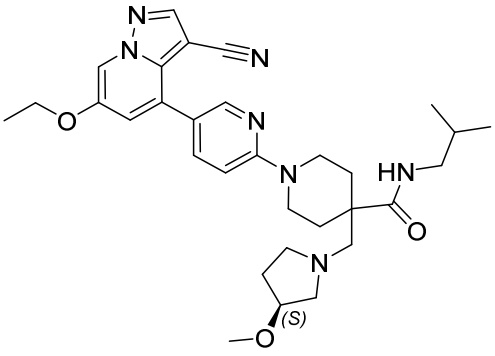
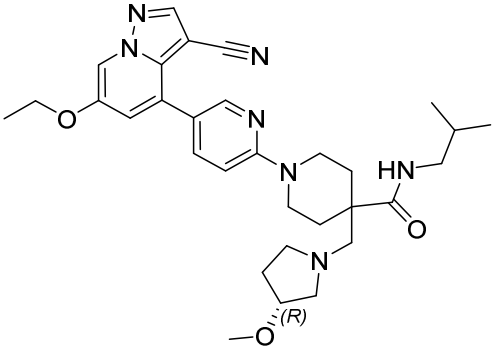
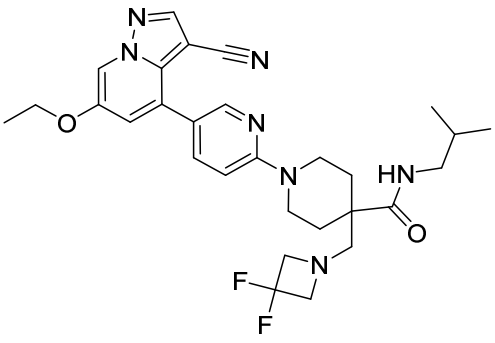
[002924] Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 40 mg, 0,084 mmol) y N, N-dimetilazetidin-3-amina clorhidrato (42 mg, 0,42 mmol) en DCM (169 µL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $NaBH(AcO)_3$ (89 mg, 0,42 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajeron secuencialmente con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (1x), y salmuera (2x). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (23 mg, 49% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,4 (M+H).

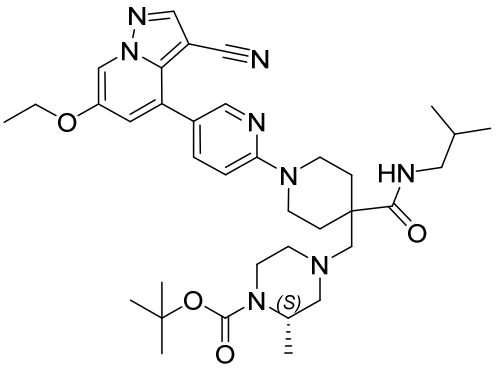
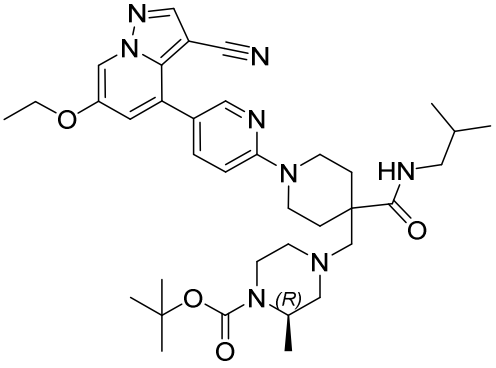
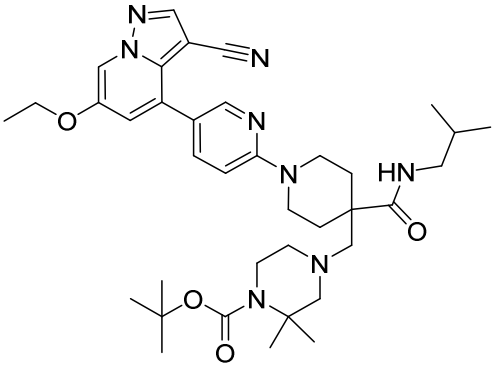
[002925] Los compuestos de la Tabla **SSS** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3-(dimetilamino)azetidin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

(**Ejemplo 641**), reemplazando N, N-dimetilazetidin-3-amina clorhidrato por 2-5 equivalentes de la amina adecuada y 5-6 equivalentes de $NaBH(AcO)_3$. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción, tanto antes como después de la adición de $NaBH(AcO)_3$, se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron luego de una purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado. Para los ejemplos en los que un modificador ácido (por ejemplo, 0,1% de TFA) se utilizó en las condiciones de purificación cromatográfica, una preparación básica (por ejemplo, una preparación acuosa como se describe en el **Ejemplo 641**; o el uso de una resina básica) se usó para aislar el compuesto del título.

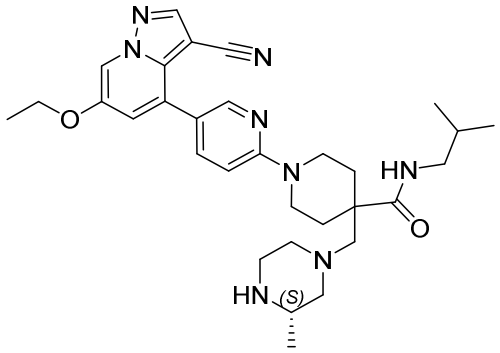
Tabla SSS

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
642		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida	566,3 (M+H)
643		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida	546,3 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
644		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)piperidin-4-carboxamida	548,4 (M+H)
645		(S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida	560,4 (M+H)
646		(R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida	560,4 (M+H)
647		1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida	552,25, M+H

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
648		ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil) piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato	659,35, M+H
649		ter-butil (R)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil) piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato	659,3, M+H
650		ter-butil 4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil) piperidin-4-il)metil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato	673,3, M+H

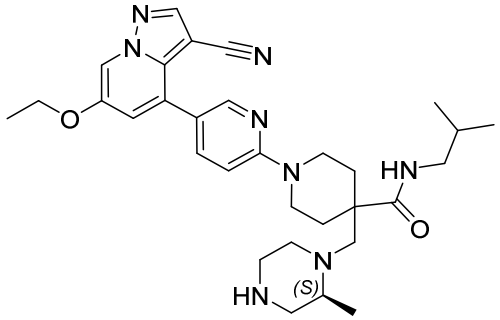
[002926] **Ejemplo 651**



[002927] (S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida

[002928] Una solución de ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 648**; 27 mg, 0,0410 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con TFA (1,5 mL, 19 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó que el consumo del compuesto de inicio protegido con Boc se había completado, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x). Después de volver a extraer los extractos acuosos con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (21,5 mg, 94% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002929] **Ejemplo 652**

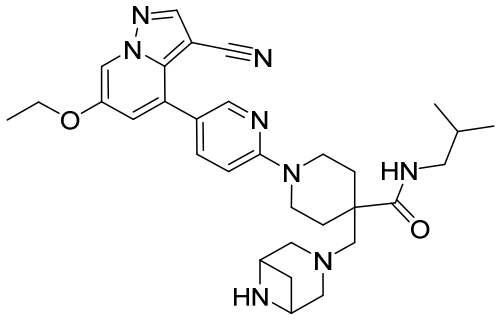


[002930] (S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida

[002931] Una solución de ter-butil (S)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 637**; 35 mg, 0,053 mmol) en DCM (3,0 mL) se trató con TFA (1,5 mL, 19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 d a temperatura ambiente,

luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM/iPrOH, y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 0-70% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajeron con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Después de volver a extraer los extractos acuosos con 4:1 DCM:iPrOH, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título para obtener limpiamente el compuesto del título (3,3 mg, 9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

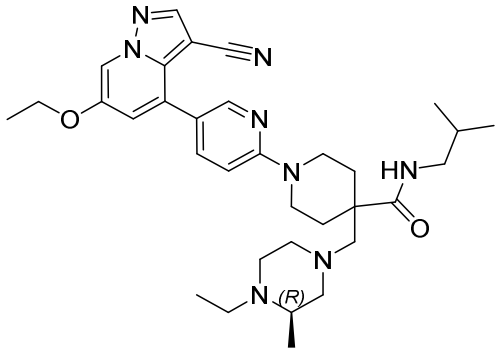
[002932] **Ejemplo 653**



[002933] 4-((3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002934] Una solución de ter-butil 3-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato (**Ejemplo 639**; 15,7 mg, 0,0239 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (1,0 mL, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (2x). Después de volver a extraer los extractos acuosos con 4:1 DCM:iPrOH, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (13,9 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 557,3 (M+H).

[002935] **Ejemplo 654**

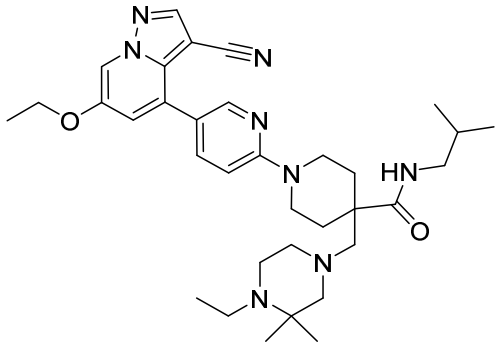


[002936] (R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002937] Etapa 1: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida. Una mezcla de ter-butil (R)-4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 649**; 6,3 mg, 0,0096 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,1 mL, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (5,3 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

[002938] Etapa 2: Preparación de (R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida. Una solución de (R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida (5,3 mg, 0,00949 mmol) en DCM (0,61 µL) se trató con acetaldehído (0,550µL, 0,0190 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (4,02 mg, 0,0190 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$.saturado, y se filtró a través de una frita del PS. El filtrado orgánico se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (4,4 mg, 79% de rendimiento). MS (apci) m/z = 587,3 (M+H).

[002939] **Ejemplo 655**

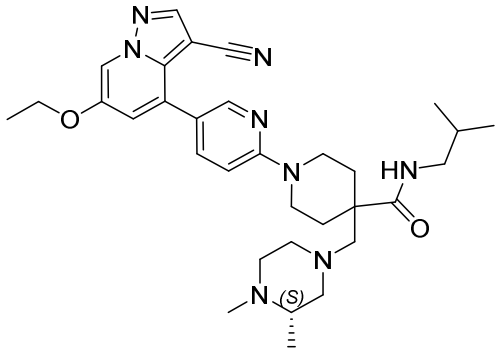


[002940] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002941] Etapa 1: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. Una mezcla de ter-butil ter-butil 4-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(isobutilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Ejemplo 650**; 7,7 mg, 0,011 mmol) en DCM (0,5 mL) se trató con TFA (0,1 mL, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrar la mezcla al vacío para obtener el compuesto del título (6,6 mg, rendimiento cuantitativo). MS (apci) m/z = 573,4 (M+H).

[002942] Etapa 2: Preparación de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((4-etil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida. Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (6,6 mg, 0,0115 mmol) en DCM (0,73 µL) se trató con acetaldehído (0,668 µL, 0,0230 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (4,88 mg, 0,0230 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de DCM/[10% de MeOH/1% de NH_4OH en DCM] como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (3,8 mg, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 601,3 (M+H).

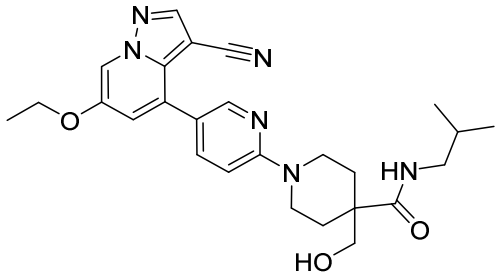
[002943] **Ejemplo 656**



[002944] (S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002945] Una solución de (S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-4-carboxamida (**Ejemplo 651**; 23,6 mg, 0,04224 mmol) en DCE (1000 µL) se trató con formaldehído (37% en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 17,14 mg, 0,2112 mmol), luego se agitó durante 45 min a temperatura ambiente antes de agregar $NaBH(AcO)_3$ (53,71 mg, 0,2534 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetona y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de [10% de MeOH + 1% de NH_4OH] en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (16,2 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 575,3 (M+H).

[002946] **Ejemplo 657**

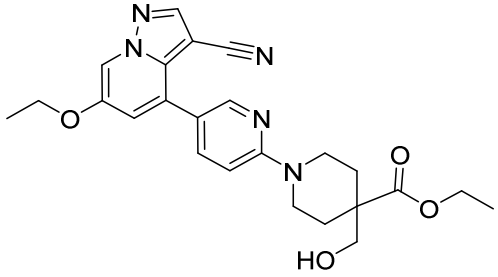


[002947] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002948] Una solución de 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-formil-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida (**Intermediario P76,** 62,8 mg, 0,132 mmol) en 1:1 DCM:MeOH (1,3 mL) se trató con $NaBH_4$ (98%; 50,1 mg, 1,32 mmol), se

agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (44,4 mg, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 477,3 (M+H).

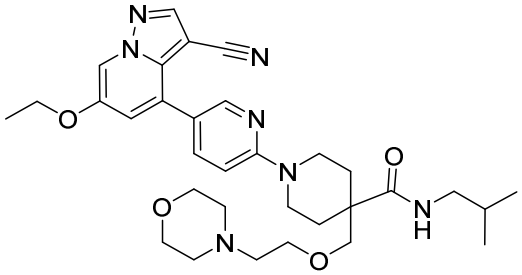
[002949] **Ejemplo 658**



[002950] Etil 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato

[002951] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 76 mg, 0,269 mmol), etil 4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxilato clorhidrato (**Intermediario R42**; 84,1 mg, 0,323 mmol) y DIEA (141 µL, 0,808 mmol) en DMSO (538 µL) se agitó durante 2 d a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-50% de ACN/agua como el eluyente del gradiente). Esto permitió la separación y el aislamiento limpios del compuesto del título (35,2 mg, 29% de rendimiento; MS (apci) m/z = 450,2 (M+H)) y otro producto ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-carboxílico (**Intermediario P156**; 7,4 mg, 7% de rendimiento):

[002952] **Ejemplo 659**

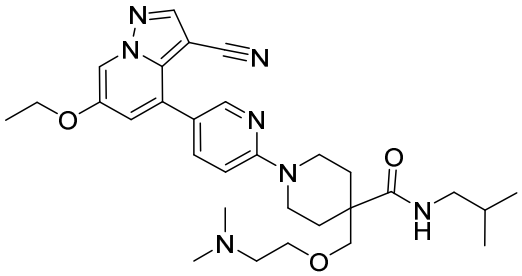


[002953] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-carboxamida

[002954] Una solución de ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-morfolinoetoxi)metil)piperidin-4-carboxílico diclorhidrato

(**Intermediario P107**; 25 mg, 0,044 mmol), DIEA (32,6 µL, 0,187 mmol), HATU (35,6 mg, 0,0935 mmol) e isobutilamina (13,9 µL, 0,140 mmol) en DMF (1,0 mL) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5 a 95% de acetonitrilo en agua) para obtener limpiamente el compuesto del título (6 mg, 22% de rendimiento). MS (apci) m/z = 590,3 (M+H).

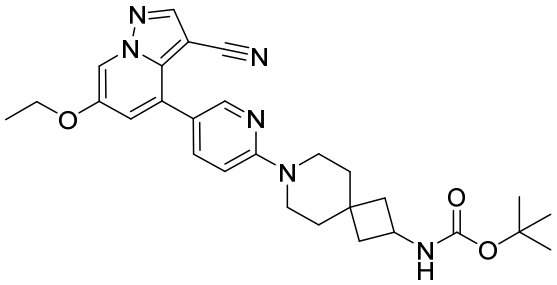
[002955] **Ejemplo 660**



[002956] 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)-N-isobutilpiperidin-4-carboxamida

[002957] Una solución de ácido 1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-4-carboxílico diclorhidrato (**Intermediario P109**; 22 mg, 0,0447 mmol), DIEA (31,1 µL, 0,179 mmol), HATU (34,0 mg, 0,0893 mmol) e isobutilamina (13,4 µL, 0,134 mmol) en DMF (1,0 mL) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (5 a 95% de acetonitrilo en agua) para obtener limpiamente el compuesto del título (4 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

[002958] **Ejemplo 661**

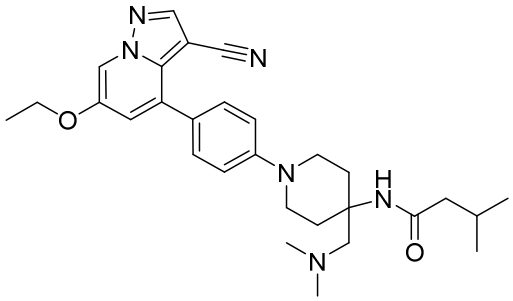


[002959] Ter-butil (7-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)carbamato

[002960] Una suspensión de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6,** 100 mg, 0,354 mmol), ter-butil (7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)carbamato (102 mg, 0,425 mmol) y DIEA (185 µL, 1,06 mmol) en DMSO (1417 µL)

se agitó durante 18 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (12 mL) mientras se agitaba. La suspensión resultante se filtró al vacío, y los sólidos se enjuagaron secuencialmente con agua (3 x 15 mL) y heptano (3 x 5 mL), luego se secaron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (175 mg, 98% de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

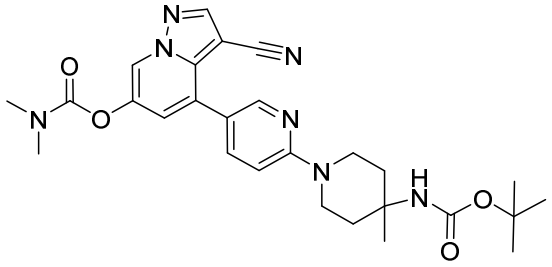
[002961] **Ejemplo 662**



[002962] N-(1-(4-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002963] Una solución de 4-(4-(4-amino-4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)fenil)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P114**; 35,7 mg, 0,0853 mmol) en DCM (6,6 µL) se trató con TEA (59,4 µL, 0,426 mmol) y cloruro de isovalerilo (20,8 µL, 0,171 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua-ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se dividieron en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron secuencialmente en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo del producto levemente impuro se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 1-30% de DCM-MeOH con 2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (8 mg, 17% de rendimiento). MS (apci) m/z = 503,3 (M+H).

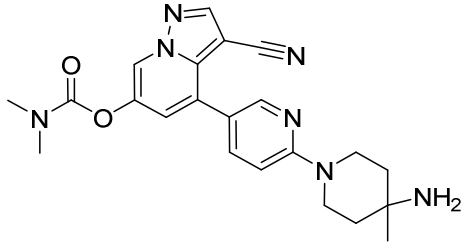
[002964] **Ejemplo 663**



[002965] 4-(6-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato

[002966] Una suspensión de 3-ciano-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato (**Intermediario P115**; 69,4 mg, 0,213 mmol), ter-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato (114 mg, 0,533 mmol) y DIEA (186 µL, 1,07 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó durante 2 h a 90°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (2x) y salmuera. Los extractos acuosos se combinaron, se neutralizaron (pH 6-7) con la adición de $HCl_{(ac)}$ 6 M y luego se extrajeron con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos de la neutralización se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 30-90% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente), lo que dio como resultado el aislamiento limpio de 4-(6-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato (45,3 mg), junto con fracciones mixtas que contenían tanto 4-(6-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato como el ter-butil (1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato deseado. Las fracciones mixtas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500 µL) y se trató con DIEA (100 µL, 0,57 mmol) y cloruro de dimetilcarbamilo (52 µL, 0,57 mmol). La mezcla resultante se agitó durante un total de 5 d, y se complementó con cloruro de dimetilcarbamilo adicional (52 µL, 0,57 mmol) después de las 24 h iniciales. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua y $NaOH_{(ac)}$ 2 M. Los extractos orgánicos se purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 50-90% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (74,8 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520,2 (M+H).

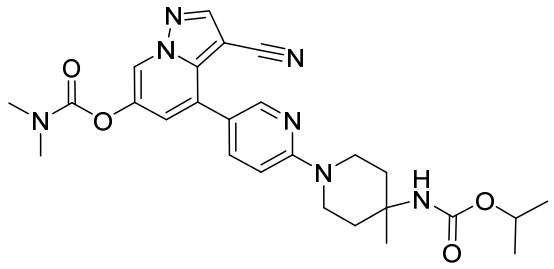
[002967] **Ejemplo 664**



[002968] 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato

[002969] Una solución de 4-(6-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato (**Ejemplo 663**; 70 mg, 0,135 mmol) en DCM (3 mL) se trató con TFA 1,5 mL, 19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Después de volver a extraer los extractos acuosos con 4:1 DCM:iPrOH, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (25,2 mg, 45% de rendimiento). MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).

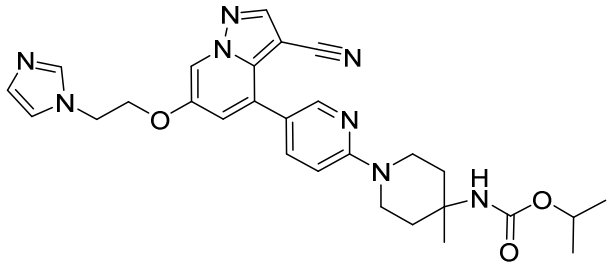
[002970] **Ejemplo 665**



[002971] 3-ciano-4-(6-(4-((isopropoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato

[002972] Una mezcla de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il dimetilcarbamato (**Ejemplo 664**; 13,6 mg, 0,0324 mmol) y DIEA (22,6 µL, 0,130 mmol) en DCM (500 µL) se trató con carbonocloridato de isopropilo (4,77 mg, 0,0389 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de hexanos/EtOAc como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (11,5 mg, 69% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,2 (M+H).

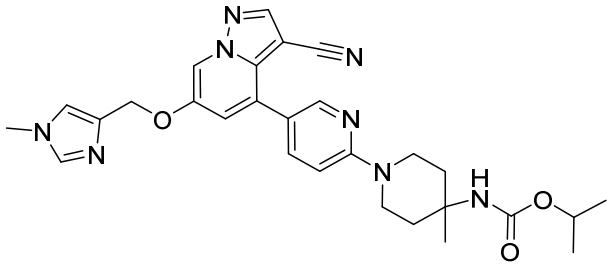
[002973] **Ejemplo 666**



[002974] isopropil (1-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002975] Una mezcla de 6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P116**; 12 mg, 0,034 mmol), isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato (**Intermediario R19, parte B**; 16 mg, 0,069 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (112 mg, 0,34 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó durante la noche a 100°C. Posteriormente, se introdujo isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato adicional (**Intermediario R19, parte B**; 16 mg, 0,069 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó secuencialmente con DCM (4x) y 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de DCM/MeOH con 1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, luego se dividieron en agua y DCM. Los extractos orgánicos se separaron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (7,2 mg, 34% de rendimiento). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

[002976] **Ejemplo 667**

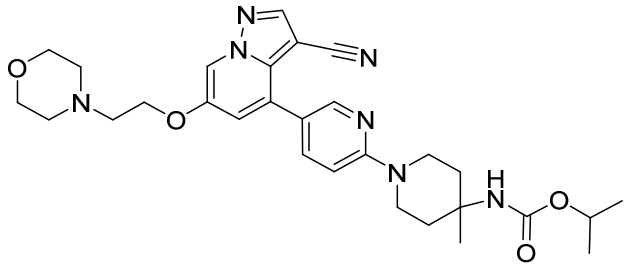


[002977] Isopropil (1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002978] Una solución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P117**; 26,0 mg, 0,0746 mmol) en DMA (1,0 mL) se trató con isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato (**Intermediario R19**; 35,34 mg, 0,1493 mmol) y TEA (104,1 µL, 0,7464 mmol) se agitó durante 60 h a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 0-50% de agua/ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío para retirar el ACN, luego se dividieron en $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el

compuesto del título (8,7 mg, 18% de rendimiento). MS (apci) m/z = 529,2(M+H).

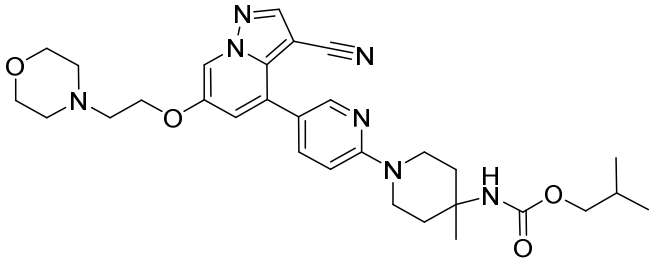
[002979] **Ejemplo 668**



[002980] isopropil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002981] Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P79,** 22,1 mg, 0,0602 mmol), isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato (**Intermediario R19**; 28,5 mg, 0,120 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (196 mg, 0,602 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó durante la noche a 100°C. Posteriormente, se introdujo isopropil (4-metilpiperidin-4-il)carbamato clorhidrato adicional (**Intermediario R19,** 28,5 mg, 0,120 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó secuencialmente con DCM (4x) y 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro y se filtraron. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-50% de agua/ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío para retirar el ACN, luego se dividieron en $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y 4:1 DCM:iPrOH. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2,7 mg, 8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

[002982] **Ejemplo 669**

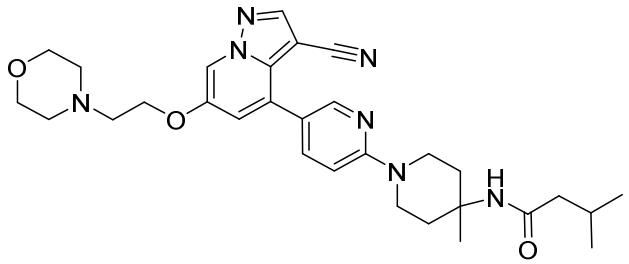


[002983] isobutil (1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato

[002984] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-amino-4-

metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P119**; 41 mg, 0,060 mmol) en DCM (500 µL) se trató secuencialmente con DIEA (30,9 µL, 0,178 mmol) y cloroformiato de isobutilo (13,9 µL, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM:iPrOH y se extrajo secuencialmente con agua y salmuera. Después de volver a extraer los extractos acuosos con 4:1 DCM:iPrOH, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua:ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título como la sal de TFA. La sal de TFA se suspendió en MeOH (5 mL) y se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres P1-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (11,2 mg, 33% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

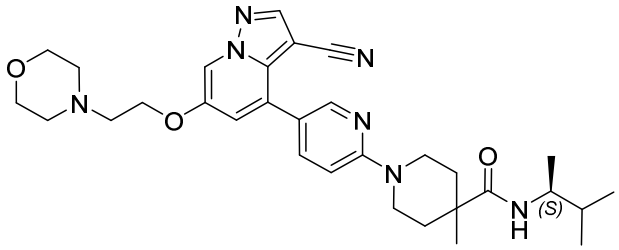
[002985] Ejemplo 670



[002986] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[002987] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P119**; 40 mg, 0,058 mmol) en DCM (578 µL) se trató secuencialmente con DIEA (30,2 µL, 0,173 mmol), HATU (39,5 mg, 0,104 mmol) y ácido isovalérico (10,5 µL, 0,0953 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener the sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH (1 mL) y se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres P1-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (19 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

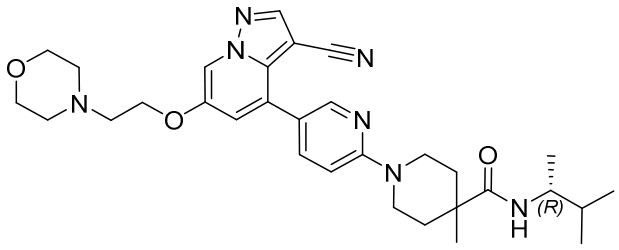
[002988] Ejemplo 671



[002989] (S)-1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(3-metilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida

[002990] Una solución de ácido 1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (**Intermediario P121**; 40 mg, 0,0815 mmol) en DCM (544 µL) se trató secuencialmente con DIEA (28,4 µL, 0,163 mmol), HATU (37,2 mg, 0,0978 mmol) y (S)-(+)-3-metil-2-butilamina (9,48 µL, 0,0815 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 5-95% de ACN/ agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH (5 mL) y se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres P1-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (21 mg, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 560,4 (M+H).

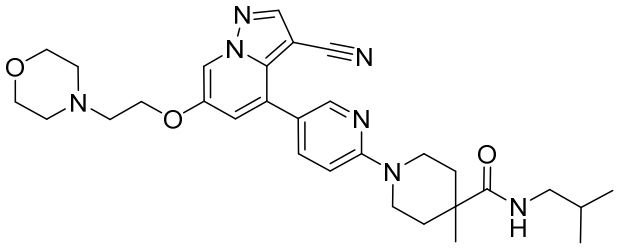
[002991] **Ejemplo 672**



[002992] (R)-1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(3-metilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida

[002993] El compuesto del título (22,5 mg, 47% de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la (S)-1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(3-metilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida (**Ejemplo 671**), reemplazando (S)-(+)-3-metil-2-butilamina (1 equiv) por (R)-(-)-3-metil-2-butilamina (1,1 equiv). MS (apci) m/z = 560,4 (M+H).

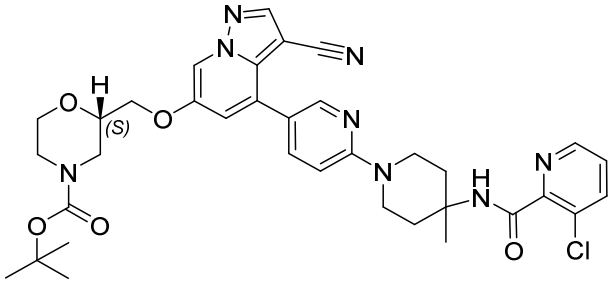
[002994] **Ejemplo 673**



[002995] 1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-N-isobutil-4-metilpiperidin-4-carboxamida

[002996] El compuesto del título (26,7 mg, 60% de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la (S)-1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metil-N-(3-metilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida (**Ejemplo 671**), reemplazando (S)-(+)-3-metil-2-butilamina por isobutilamina. MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

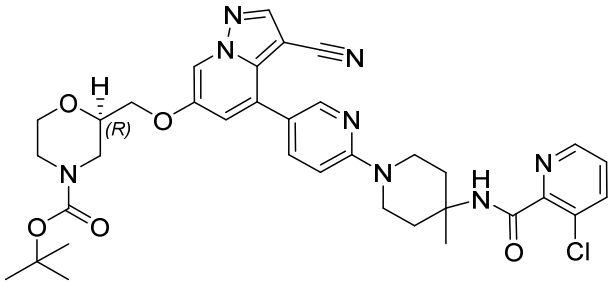
[002997] **Ejemplo 674**



[002998] ter-butil (S)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[002999] Una solución de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75,** 100 mg, 0,205 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (134 mg, 0,410 mmol) en DMF (1366 µL) se trató con ter-butil (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato (57,4 mg 0,205 mmol) se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en sílice (primero con el uso de 0-100% de [10% de MeOH con 1% de NH_4OH en DCM]/DCM, y nuevamente con el uso de un gradiente escalonado de 0-100% de EtOAc/hexanos y luego 0-10% de EtOAc/MeOH como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título (130 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 687,2(M+H).

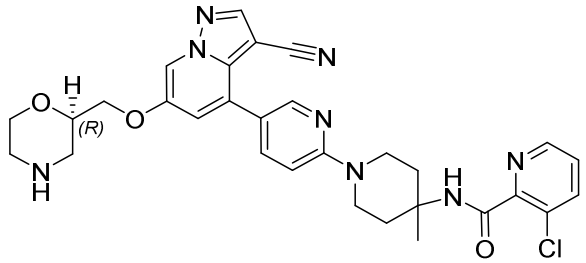
[003000] **Ejemplo 675**



[003001] ter-butil (R)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato

[003002] El compuesto del título (110 mg, 78% de rendimiento) se preparó, se elaboró y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para el ter-butil (S)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Ejemplo 674**), reemplazando ter-butil (S)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato por ter-butil (R)-2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato. MS (apci) m/z = 687,2(M+H).

[003003] **Ejemplo 676**

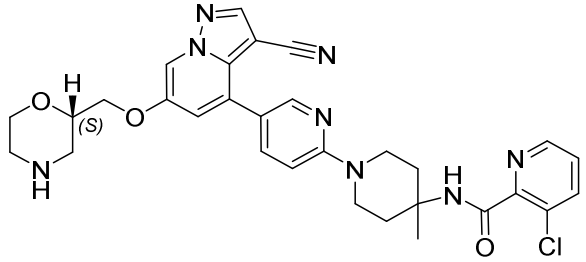


[003004] (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003005] Una solución de ter-butil (R)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Ejemplo 675**; 110 mg, 0,160 mmol) en DCM (10,2 µL) y TFA (12,2 µL, 0,160 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (3 mL). Una porción de la solución metanólica (2 mL) se concentró al vacío para obtener la sal de TFA del compuesto del título, bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (63 mg, 48% de rendimiento; MS (apci) m/z = 587,2 (M+H)). La porción restante de la solución metanólica (1 mL) se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN en agua con 0,2% de TFA como el eluyente

del gradiente). Las fracciones que contenían el compuestos deseado se combinaron, luego secuencialmente, se concentraron al vacío, se disolvieron en MeOH (5 mL) y se eluyeron a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (9,3 mg, 10% de rendimiento). MS (apci) m/z = 587,2 (M+H).

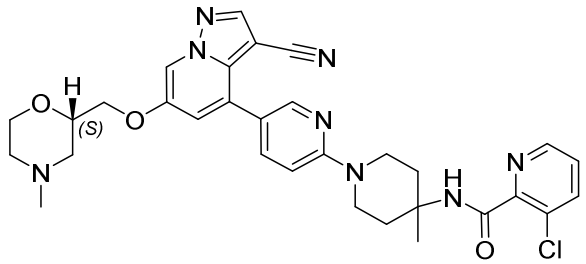
[003006] **Ejemplo 677**



[003007] (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003008] El compuesto del título (8,2 mg, 7% de rendimiento), junto con la sal de TFA del compuesto del título bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (78 mg, 51% de rendimiento) se prepararon, se separaron y se purificaron con el uso de un procedimiento similar al descrito para la (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 676**), reemplazando ter-butil (R)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Ejemplo 675)** por ter-butil (S)-2-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Ejemplo 674**). MS (apci) m/z = 587,2 (M+H).

[003009] **Ejemplo 678**

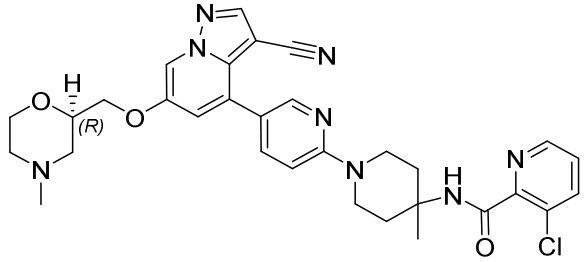


[003010] (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003011] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-

ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 677,** sal de TFA; 78 mg, 0,0957 mmol) en DCM (957 µL) se trató con formaldehído (35% en peso en agua con 5-15% de estabilizante de MeOH; 38 µL, 0,478) y $NaBH(AcO)_3$ (203 mg, 0,957 mmol), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 5-95% de ACN en agua con 0,2% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, luego secuencialmente, se concentraron al vacío, se disolvieron en MeOH (5 mL) y se eluyeron a través de una resina básica (Stratospheres MP-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (31 mg, 54% de rendimiento). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

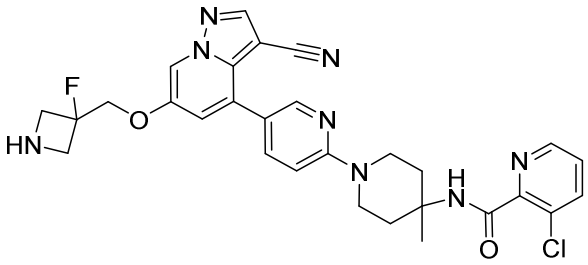
[003012] **Ejemplo 679**



[003013] (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003014] El compuesto del título (21 mg, 45% de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 678**), reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 677**) por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Ejemplo 676**), MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003015] **Ejemplo 680**



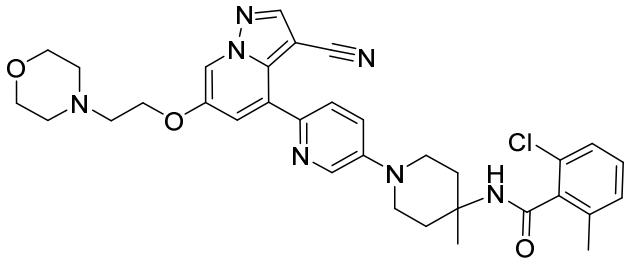
[003016] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003017] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. Una mezcla de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida (**Intermediario P75,** 200 mg, 0,410 mmol), ter-butil 3-(bromometil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (220 mg, 0,820 mmol) y $Cs_2CO_{3(s)}$ (160 mg, 0,492 mmol) en DMA (4099 µL) se agitó durante la noche a 60°C. Posteriormente, se introdujo $Cs_2CO_{3(s)}$ adicional (160 mg, 0,492 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche nuevamente a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en 4:1 DCM:IPA y agua a través de una frita del PS que se enjuagó con 4:1 DCM:IPA (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en sílice (usando un gradiente escalonado de 0-100% de EtOAc/hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener el compuesto del título contaminado con DMA (277 mg, rendimiento cuantitativo asumido). MS (apci) m/z = 675,3 (M+H).

[003018] Etapa 2: Preparación de 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida.

[003019] Una solución de ter-butil 3-(((4-(6-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (277 mg, 0,410 mmol) en DMA (~0,5 mL; una solución que se llevó a través de la columna) se trató con TFA (1106 µL, 14,4 mmol) y se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y salmuera, luego se neutralizó a pH 7 con $NaOH_{(ac)}$ 2 N. La mezcla bifásica resultante se hizo pasar a través de una frita del PS, y los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-15% de MeOH en EtOAc con 0,2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (79 mg, 34% de rendimiento, en 2 etapas). MS (apci) m/z = 575,2 (M+H).

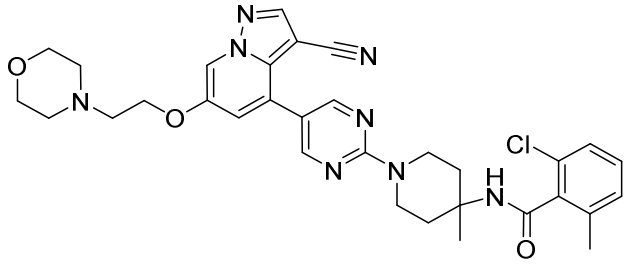
[003020] Ejemplo 681



[003021] 2-cloro-N-(1-(6-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003022] Una solución de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P124**; 4,8 mg, 0,010 mmol) en DCM (0,2 mL) se trató secuencialmente con ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (3,5 mg, 0,021 mmol), DIEA (27 µL, 0,16 mmol), HATU (7,9 mg, 0,021 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente, antes de diluirla con agua (10 mL) y extraerla con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN en agua con 0,2% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH (1 mL) y se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres SPE MP-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (3,5 mg, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 614,2 (M+H).

[003023] **Ejemplo 682**

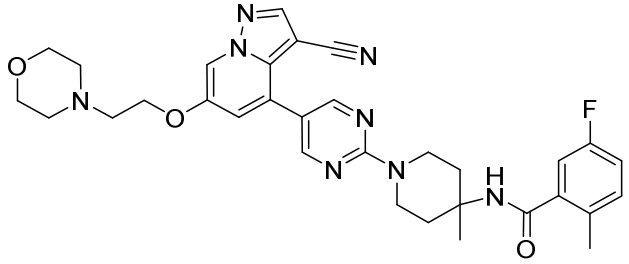


[003024] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003025] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P131**; 22,7 mg, 0,0329 mmol) en DCM (579 µL) se trató con ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (25,1 mg, 0,147 mmol), DIEA (15 µL, 0,087 mmol) y HATU (13 mg, 0,035 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y

se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos y luego 0-10% de MeOH en DCM). Las impurezas persistentes necesitaron una segunda cromatografía en sílice (0-10% de MeOH en DCM con 0-0,1% de NH_4OH) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,8 mg, 9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 615,2 (M+H).

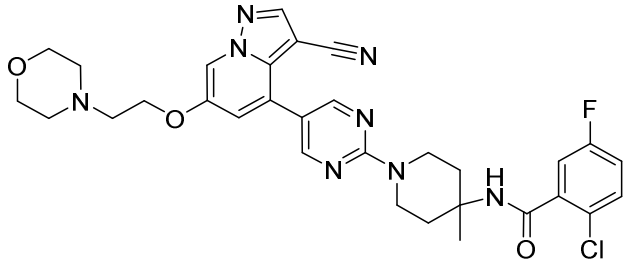
[003026] **Ejemplo 683**



[003027] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[003028] El compuesto del título (12,34 mg, 42% de rendimiento) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 682**), reemplazando ácido 2-cloro-6-metilbenzoico por ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico. MS (apci) m/z = 599,3 (M+H).

[003029] **Ejemplo 684**

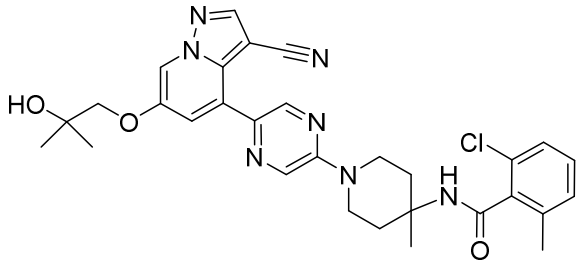


[003030] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida

[003031] El compuesto del título (14 mg, 46% de rendimiento) se preparó y purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida (**Ejemplo 682**), con la excepción de que se reemplazó ácido 2-cloro-6-metilbenzoico por ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de que la preparación y purificación necesitarán solo una única separación cromatográfica en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc

en hexanos, luego 0-10% de MeOH en EtOAc como el eluyente del gradiente). MS (apci) m/z = 619,2 (M+H).

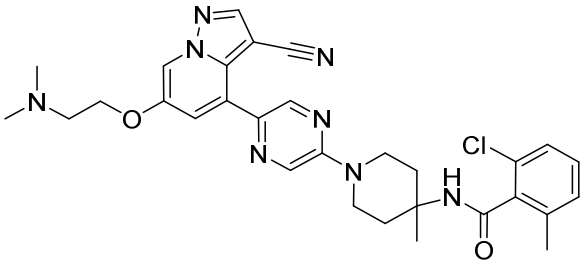
[003032] **Ejemplo 685**



[003033] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003034] En un recipiente sellado, una solución de 4-bromo-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P41,** 18 mg, 0,058 mmol) en dioxano (0,5 mL) se trató secuencialmente con agua (0,15 mL), $Cs_2CO_{3(s)}$ (57 mg, 0,17 mmol) y 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamida (**Intermediario P125**; 38 mg, 0,058 mmol). La mezcla resultante se roció con $N_{2(g)}$ durante 5 min, luego se trató con X-phos (11 mg, 0,023 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (5,3 mg, 0,0058 mmol). Después de rociarse con $N_{2(g)}$ durante 5 min, el recipiente se selló, y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se disolvió en MeOH (1 mL) y se eluyó a través de una resina básica (Stratospheres SPE MP-HCO3) para obtener limpiamente el compuesto del título (3,6 mg, 11% de rendimiento). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H); 596,2 (M+Na).

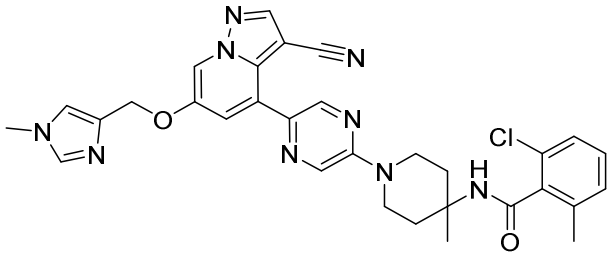
[003035] **Ejemplo 686**



[003036] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003037] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamida (**Intermediario P152**; 80 mg, 0,103 mmol) en DCM (66 µL) se trató con formaldehído (37% ac., 19,3 µL, 0,517 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (110 mg, 0,517 mmol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y se eluyó a través de una frita del PS. El filtrado orgánico se concentró al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (12,6 mg, 21% de rendimiento). MS (apci) m/z = 573,3 (M+H).

[003038] **Ejemplo 687**

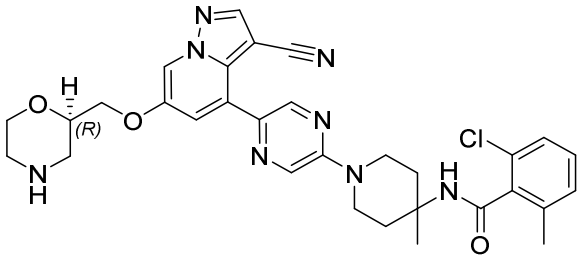


[003039] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003040] En un tubo de presión, una mezcla de 6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P145**; 54 mg, 0,142 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Intermediario R48**; 54,0 mg, 0,142 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (214 µL, 0,427 mmol), X-phos (13,6 mg, 0,0285 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (6,52 mg, 0,00712 mmol) en dioxano (1,0 mL) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo secuencialmente con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se

purificaron directamente mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc/hexanos), y luego mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA) para obtener limpiamente el compuesto del título (12,5 mg, 14,7% de rendimiento). MS (apci) m/z = 596,2 (M+H).

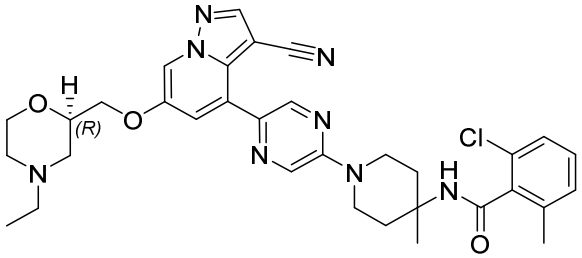
[003041] Ejemplo 688



[003042] (R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003043] Una solución de ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P148**; 40,3 mg, 0,0575 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (500 µL, 6,53 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción luego se concentró y se purificaron mediante cromatografía en sílice (usando 0-100% de [10% de MeOH en DCM con 1% de NH_4OH]/ DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (21,3 mg, 10% de rendimiento). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003044] Ejemplo 689

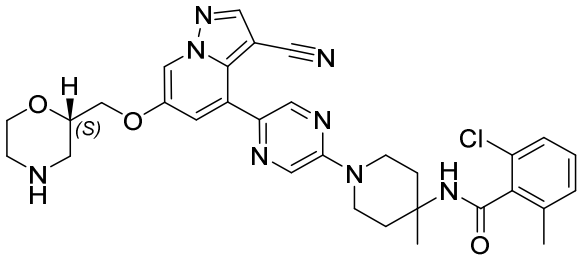


[003045] (R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-etilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003046] Una solución de (R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Ejemplo 688**; 12 mg, 0,02 mmol) en DCM (100 µL) se trató con acetaldehído (1 µL, 0,02 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (4 mg, 0,02 mmol), y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante

cromatografía de fase inversa C18 (con el uso de 5-95% de agua-ACN con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente) para obtener la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (2,25 mg, 18% de rendimiento). MS (apci) m/z = 629,2 (M+H).

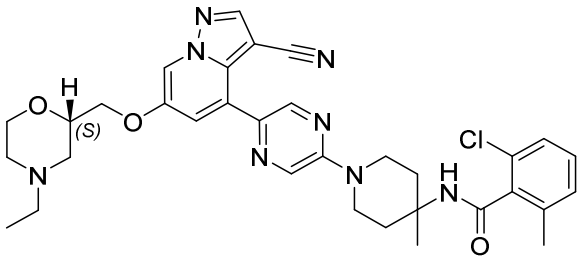
[003047] **Ejemplo 690**



[003048] (S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003049] El compuesto del título (26,2 mg, rendimiento cuantitativo) se preparó y se purificó con el uso de un procedimiento similar al descrito para la (R)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Ejemplo 688**), reemplazando ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P148**; 0,0575 mmol) por ter-butil (S)-2-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P150**; 0,164 mmol) y con el uso de 1 mL de TFA. MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

[003050] **Ejemplo 691**

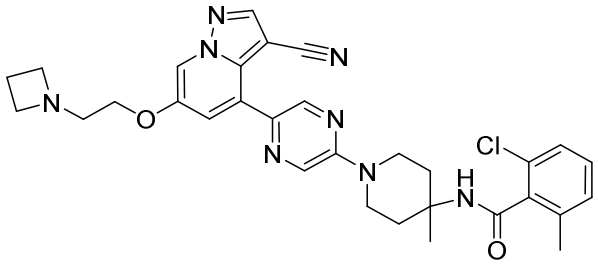


[003051] (S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((4-etilmorfolin-2-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003052] Una solución de (S)-2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

(**Ejemplo 690**; 19,5 mg, 0,0324 mmol) en DCM (200 µL) se trató con acetaldehído (1,88 µL, 0,0649 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (13,8 mg, 0,0649 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dividió en 4:1 DCM:iPrOH y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y se eluyó a través de una frita del PS. Los filtrados orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener limpiamente el compuesto del título (9,4 mg, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 629,3 (M+H).

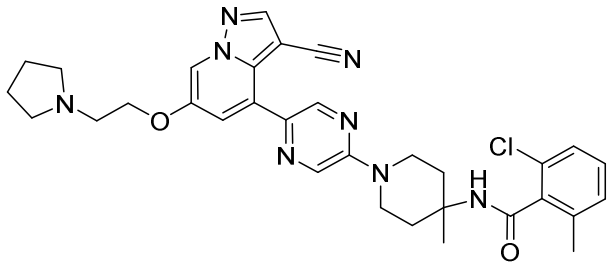
[003053] **Ejemplo 692**



[003054] N-(1-(5-(6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamida

[003055] En un tubo de presión, una mezcla de 6-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P126**; 26,4 mg, 0,0822 mmol), 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamida (**Intermediario R49**; 53 mg, 0,0822 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,85 mg, 0,00247 mmol) y $Na_2CO_{3(ac)}$ 2 M (247 µL, 0,493 mmol) en dioxano (2 mL) se roció con $Ar_{(g)}$. El recipiente se selló, y la mezcla se agitó durante 2 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH (5 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (17 mg, 35% de rendimiento). MS (apci), m/z = 585,3 (M+H).

[003056] **Ejemplo 693**

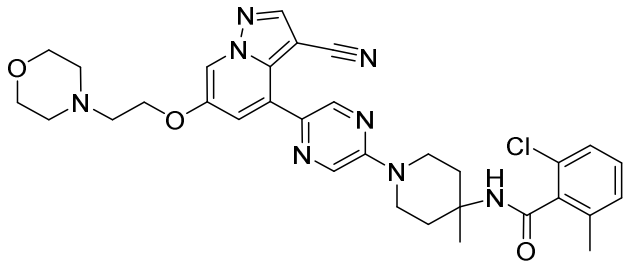


[003057] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-

il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003058] En un tubo de presión, una mezcla de 6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P143**; 68 mg, 0,178 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Intermediario R48**; 67,5 mg, 0,178 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (267 µL, 0,534 mmol), X-phos (17,0 mg, 0,0356 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (8,14 mg, 0,00889 mmol) en dioxano (889 µL) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,04 mg, 2% de rendimiento). MS (apci), m/z = 599,2 (M+H).

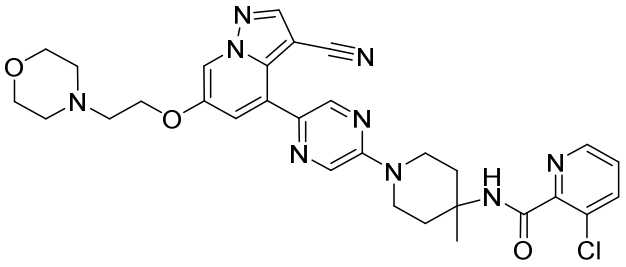
[003059] **Ejemplo 694**



[003060] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003061] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P129**; 20 mg, 0,0290 mmol), HATU (13,2 mg, 0,0348 mmol) y ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (5,43 mg, 0,0319 mmol) en DCM (579 µL) se trató con DIEA (15,2 µL, 0,0869 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de introducir HATU (3,4 mg, 0,015 mmol) y DIEA (5 µL, 0,029 mmol) adicionales. La mezcla resultante se agitó durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-10% de MeOH en EtOAc con 0,2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,87 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) m/z = 615,4 (M+H).

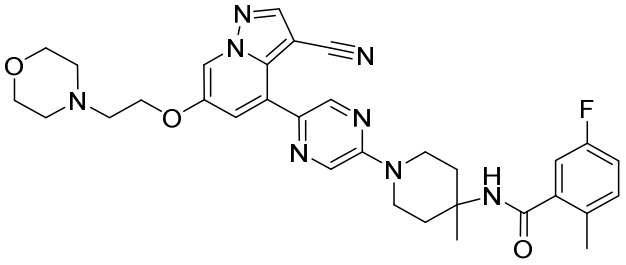
[003062] **Ejemplo 695**



[003063] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003064] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P129**; 20 mg, 0,0290 mmol), HATU (13 mg, 0,035 mmol) y ácido 3-cloropicolínico (5,0 mg, 0,032 mmol) en DCM (579 µL) se trató con DIEA (15 µL, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de MeOH en EtOAc con 0,2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (4 mg, 22% de rendimiento). MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

[003065] **Ejemplo 696**

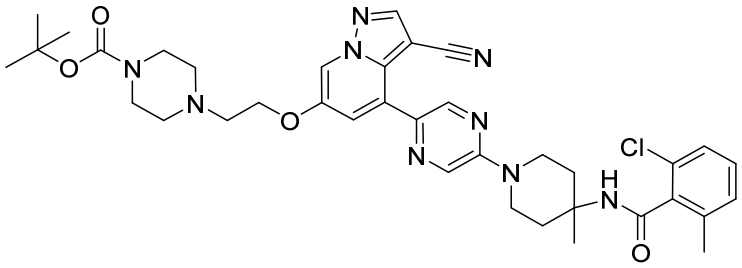


[003066] N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida

[003067] Una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P129**; 20 mg, 0,0290 mmol), HATU (13 mg, 0,035 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (4,9 mg, 0,032 mmol) en DCM (579 µL) se trató con DIEA (15 µL, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-10% de MeOH en EtOAc con 0,2% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (4 mg, 22% de rendimiento). MS (apci)

m/z = 599,3 (M+H).

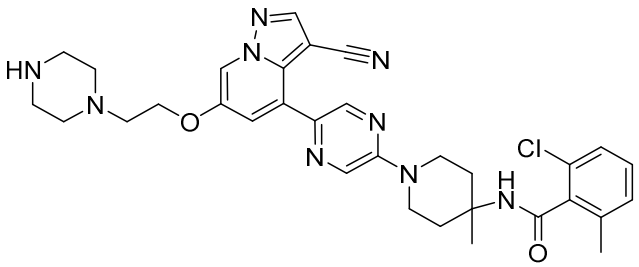
[003068] **Ejemplo 697**



[003069] ter-butil 4-(2-((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato

[003070] En un tubo de presión, una mezcla de ter-butil 4-(2-((3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato (**Intermediario P141**; 50 mg, 0,10 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Intermediario R48**; 38 mg, 0,10 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (151 µL, 0,30 mmol), X-phos (9,6 mg, 0,02 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4,6 mg, 0,0050 mmol) en dioxano (503 µL) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 3 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc en hexanos, luego con 0-20% de MeOH en DCM como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2,04 mg, 2% de rendimiento). MS (apci), m/z = 714,3 (M+H).

[003071] **Ejemplo 698**

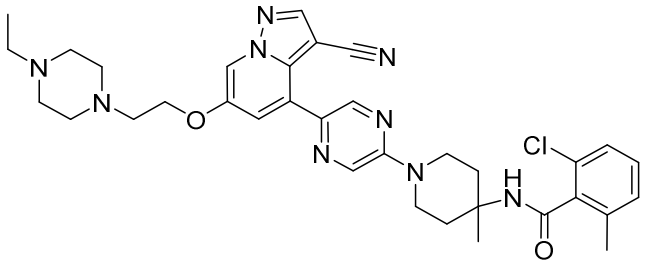


[003072] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003073] Una solución de ter-butil 4-(2-((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)etil)piperazin-1-

carboxilato (**Ejemplo 697**; 26 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL, 13 mmol) se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (20 mL), se extrajo con 4:1 DCM:iPrOH (3x) y se eluyó a través de una frita del PS. Los orgánicos se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% DCM en hexanos, luego 0-10% de MeOH en DCM con 0,1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (7 mg, 31% de rendimiento). MS (apci) m/z = 614,2 (M+H).

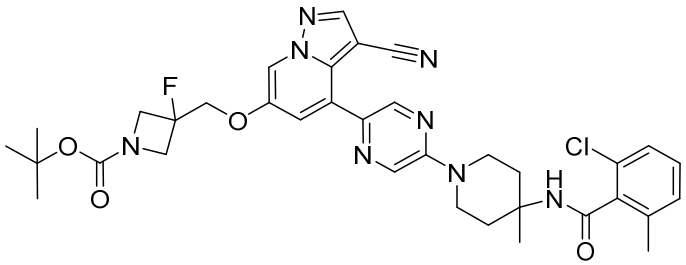
[003074] **Ejemplo 699**



[003075] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003076] Una solución de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Ejemplo 698;** 6 mg, 0,01mmol) en DCM (488 µL) se trató con acetaldehído (2,74 µL, 0,0488 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (20,7 mg, 0,10 mmol), luego se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de MeOH en DCM con 0,1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (1,33 mg, 20% de rendimiento). MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

[003077] **Ejemplo 700**

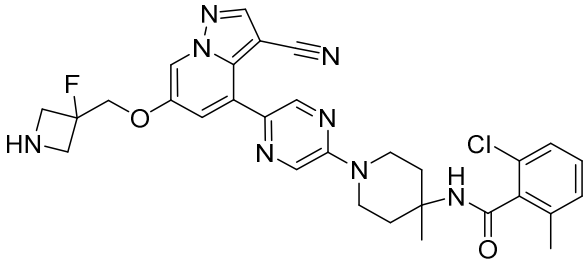


[003078] ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato

[003079] En un tubo de presión, una mezcla de ter-butil 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 (**Intermediario P144**; 125 mg, 0,264 mmol), 2-cloro-N-(1-(5-cloropirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Intermediario R48**; 50 mg, 0,132 mmol), $K_3PO_{4(ac)}$ 2 M (198 µL, 0,395 mmol), X-phos (12,6 mg, 0,0264 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (6,04 mg, 0,00659 mmol) en dioxano (659 µL) se roció con $Ar_{(g)}$ durante 10 min, y luego el recipiente se selló. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-100% de EtOAc en hexanos como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (28,2 mg, 31% de rendimiento). MS (apci), m/z = 689,3 (M+H).

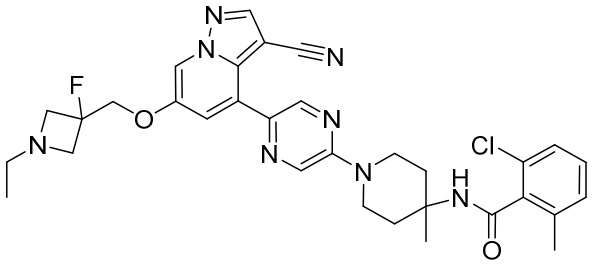
[003080] **Ejemplo 701**



[003081] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003082] Una solución de ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Ejemplo 700**; 27 mg, 0,039 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (0,2 mL, 2,6 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100% de DCM/10% de MeOH/1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (19 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) m/z = 589,2 (M+H).

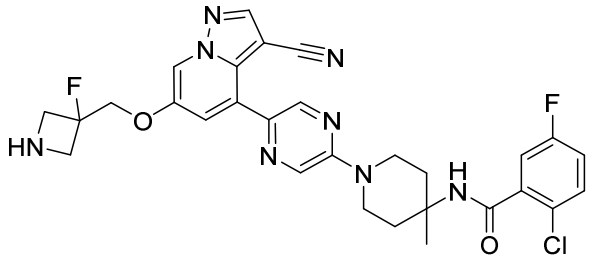
[003083] **Ejemplo 702**



[003084] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-etil-3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003085] Una solución de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida (**Ejemplo 701**; 16 mg, 0,0270 mmol) en DCM (0,15 mL) se trató con acetaldehído (7,6 µL, 0,136 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (29 mg, 0,136 mmol), luego se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (5-95% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA) para obtener limpiamente el compuesto del título (10 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 617,2 (M+H).

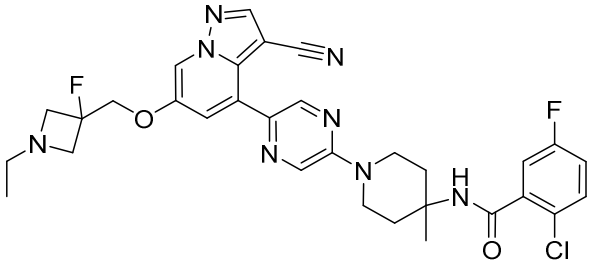
[003086] **Ejemplo 703**



[003087] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida

[003088] Una solución de ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-5-fluorobenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Intermediario P154**; 3 mg, 0,0043 mmol) en DCM (0,25 mL) y TFA (0,05 mL, 0,65 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se trató con $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, y la mezcla bifásica se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,79 mg, 70% de rendimiento). MS (apci) m/z = 593,2 (M+H).

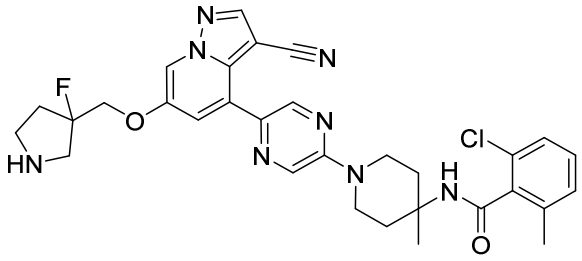
[003089] **Ejemplo 704**



[003090] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((1-etil-3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida

[003091] Una solución de 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida (**Ejemplo 703**; 16 mg, 0,0270 mmol) en DCM (1,72 mL) se trató con acetaldehído (7,57 µL, 0,135 mmol) y $NaBH(AcO)_3$ (57,2 mg, 0,270 mmol), luego se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso de 0-20% de MeOH en DCM con 0,1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente) para obtener limpiamente el compuesto del título (2 mg, 12% de rendimiento). MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

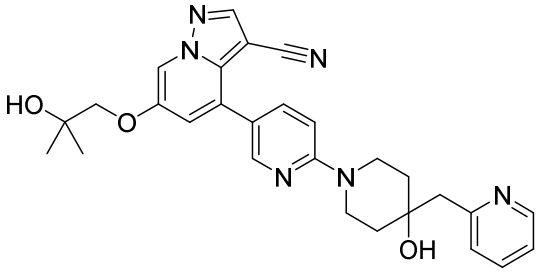
[003092] **Ejemplo 705**



[003093] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoropirrolidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003094] Una solución de ter-butil 3-(((4-(5-(4-(2-cloro-6-metilbenzamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato (**Intermediario P149**; 15 mg, 0,019 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL, 13 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en sílice (con el uso 0-100% de DCM en hexanos, luego 0-10% de MeOH en DCM con 0,1% de NH_4OH como el eluyente del gradiente para obtener limpiamente el compuesto del título (7 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) m/z = 603,2 (M+H).

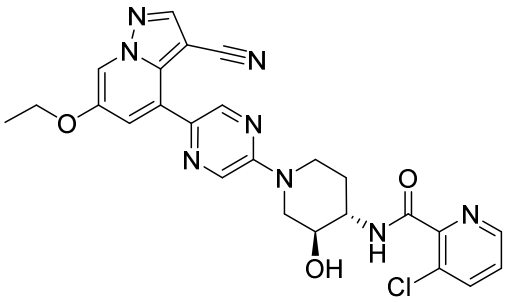
[003095] **Ejemplo 706**



[003096] 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003097] A una suspensión de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P42**, 90 mg, 0,276 mmol) en DMSO (2 mL), se agregó DIEA (193 µL, 1,10 mmol), y luego se agregó 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato (69 mg, 0,303 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 60 h, luego se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa C18 (con el uso 5-95% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA como el eluyente del gradiente). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron parcialmente al vacío para retirar el ACN, luego se dividieron en $NaHCO_3$(ac) saturado y DCM. La mezcla bifásica se extrajo con DCM adicional (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$(s) anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a ultrasonido en Et_2O (2 mL), y luego se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (48 mg, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[003098] **Ejemplo 707**



[003099] 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida

[003100] Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato. A una mezcla de 6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P110**, 296 mg, 0,782 mmol) y ter-butil ((3S,4S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Intermediario R53**, 181 mg, 0,55 mmol) en dioxano (2,7 mL), se agregaron XPhos (52 mg, 0,11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25 mg, 0,028 mmol), y K_3PO_4 (2 M ac., 0,82 mL). La reacción se roció con argón durante un minuto antes de calentarla hasta 85 ºC y agitarla durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

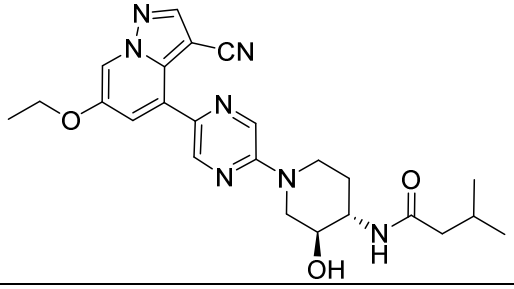
salmuera (15 mL), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (147 mg, 56% de rendimiento). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

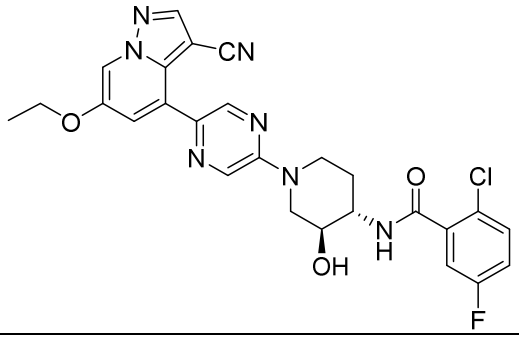
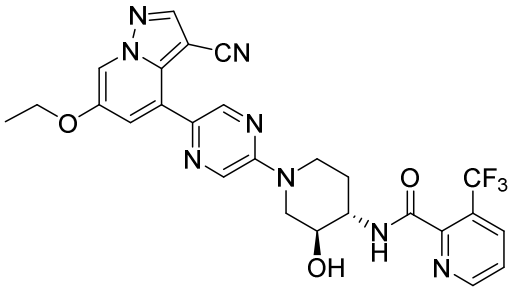
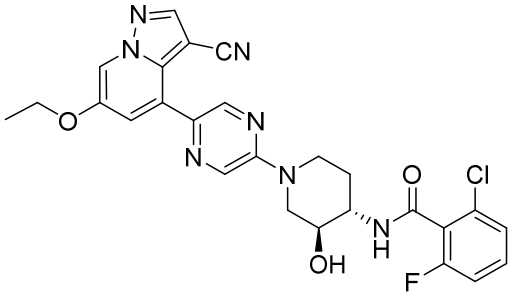
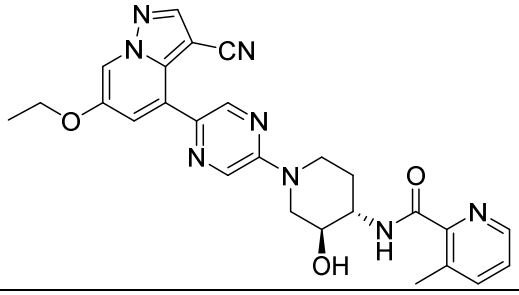
[003101] Etapa 2: Preparación de 4-(5-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil ((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (147 mg, 0,31 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (2 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío, luego se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (58 mg, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 380,2 (M+H).

[003102] Etapa 3: Preparación de 3-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)picolinamida. A una solución de 4-(5-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (21,2 mg, 0,056 mmol) en DMSO (0,6 mL), se agregaron ácido 3-cloropicolínico (8,8 mg, 0,056 mmol) y DIEA (0,1 mL, 0,56 mmol), y luego se agregó HATU (23,4 mg, 0,061 mmol). Después de agitar durante 80 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) y se extrajo con DCM (3 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en $Na_2SO_{4(s)}$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (29 mg, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

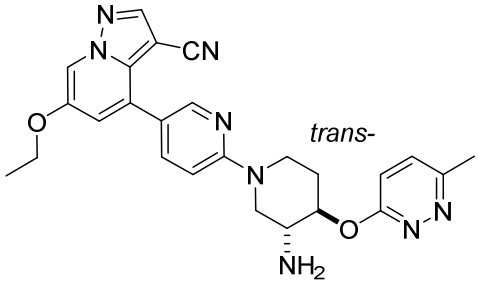
[003103] Los compuestos de la Tabla **ZZZ** se prepararon con el uso de un método similar como se describe en el **Ejemplo 707 Etapa 3**, reemplazando ácido 3-cloropicolínico por el ácido carboxílico adecuado.

Tabla ZZZ

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
708		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida	464,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
709		2-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida	536,1 (M+H)
710		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamida	553,1 (M+H)
711		2-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-6-fluorobenzamida	536,1 (M+H)
712		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilpicolinamida	499,2, 521,2 (M+H, M+Na)

[003104] **Ejemplo 713**

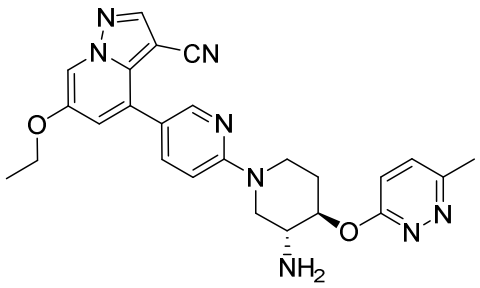


[003105] 4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-

6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003106] Una mezcla de ter-butil ((3r,4r)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P158**, 0,025 g, 0,052 mmol), 3-cloro-6-metilpiridazina (0,010 g, 0,078 mmol) y NaH (0,0042 g, 0,10 mmol) en DMF (0,26 mL) se calentó hasta 90°C durante la noche. La mezcla luego se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua con 1% de TFA). La mezcla luego se preparó con DCM y NaHCO3 saturado. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto del título (6,4 mg, 26% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

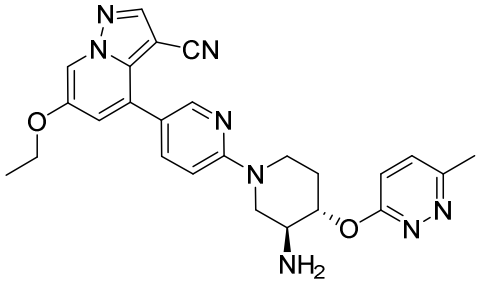
[003107] **Ejemplo 714**



[003108] 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003109] 4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 713**, 65 mg, 0,138 mmol) se trató con cromatografía quiral SFC (5-70% de MeOH:IPA:DEA 80:20:0,1) para obtener dos productos. El producto deseado se aisló de las fracciones que contenían el pico 1 y se asignó de manera arbitraria como el isómero (R,R) (6.6 mg). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

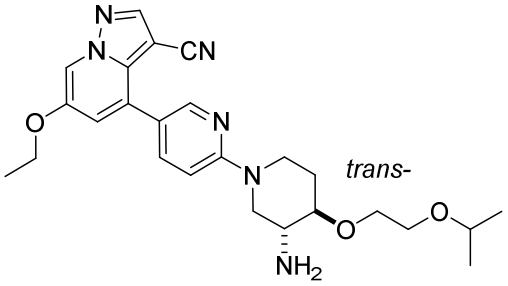
[003110] **Ejemplo 715**



[003111] 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003112] El compuesto del título se preparó y se purificó mediante cromatografía quiral de acuerdo con el procedimiento descrito en **Ejemplo 714**. El producto deseado se aisló de las fracciones que contenían el pico 2 y se asignó de manera arbitraria como el isómero (S,S) (9,1 mg). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

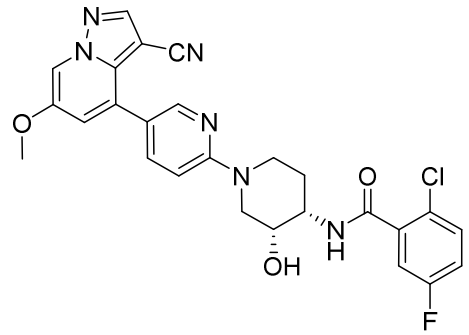
[003113] **Ejemplo 716**



[003114] 4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-(2-isopropoxietoxi)piperidin-1-il)piperidin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003115] Una mezcla de ter-butil ((3r,4r)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P158**, 0,035 g, 0,073 mmol), 2-(2-bromoetoxi)propano (0,012 g, 0,073 mmol) y NaH (0,0035 g, 0,088 mmol) en DMF (0,49 mL) se calentó hasta 90°C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua con 1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se dividieron en DCM y $NaHCO_3$ saturado. Después de la separación de fases y las extracciones acuosas con DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto del título (2,9 mg, 8,5% de rendimiento). MS (apci) m/z = 465,3 (M+H).

[003116] **Ejemplo 717**

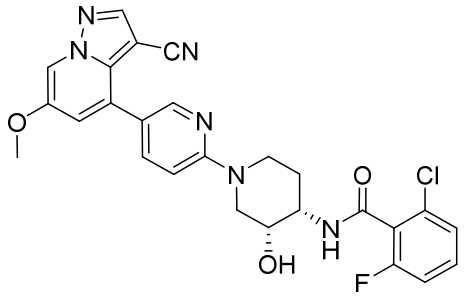


[003117] 2-cloro-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida

[003118] Una mezcla de 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-

6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P159**, 0,025 g, 0,0686 mmol), ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (0,0180 g, 0,103 mmol), HATU (0,0522 g, 0,137 mmol) y base de Hunig (0,0358 ml, 0,206 mmol) en DMSO (0,686 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua con 1% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se prepararon con DCM y $NaHCO_3$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (0,0198 mg, 55,4% de rendimiento). MS (apci) m/z = 521,1 (M+H).

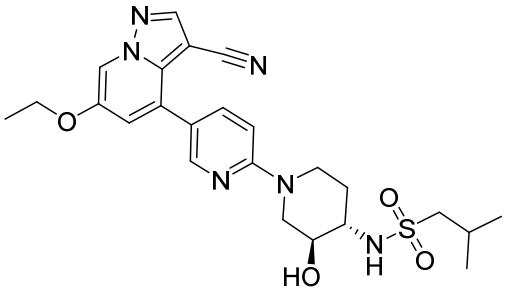
[003119] **Ejemplo 718**



[003120] 2-cloro-N-((3R,4S)-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-6-fluorobenzamida

[003121] El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 717**, reemplazando ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. MS (apci) m/z = 521,1 (M+H).

[003122] **Ejemplo 719**



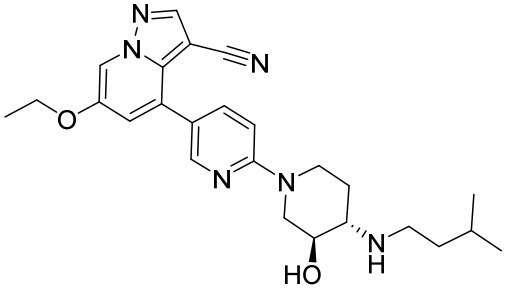
[003123] N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-2-metilpropan-1-sulfonamida

[003124] Una solución de 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Ejemplo 522, Etapa 1**; 30,6 mg, 0,0678 mmol) y cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo (15,9 mg, 0,102 mmol) en

DCM (1 mL) se trató con DIEA (0,118 mL, 0,678 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con cromatografía en sílice (30-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título

[003125] (12,3 mg, 36,4% de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,2, 521,2 (M+H, M+Na).

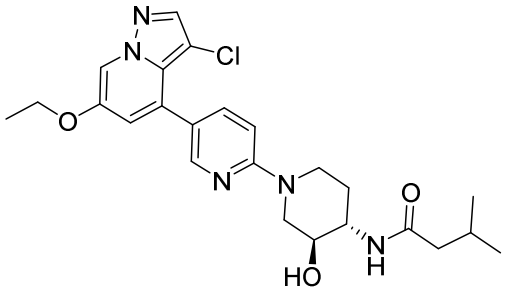
[003126] **Ejemplo 720**



[003127] 6-etoxi-4-(6-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(isopentilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003128] El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 719**, reemplazando cloruro de 2-metilpropan-1-sulfonilo por 1-bromo-3-metilbutano. El material crudo se trató primero mediante cromatografía en sílice (0-25% de MeOH en DCM), y luego mediante HPLC preparativa (15-85% de ACN en agua con 0,1% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se dividieron en $NaHCO_3$ saturado y 4:1 DCM/IPA, y los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita del separador PS y se concentraron para obtener el producto del título como un sólido blanco (2,7 mg, 8% de rendimiento) MS (apci) m/z = 449,3 (M+H).

[003129] **Ejemplo 721**



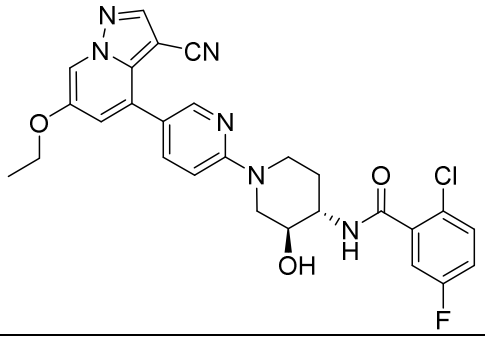
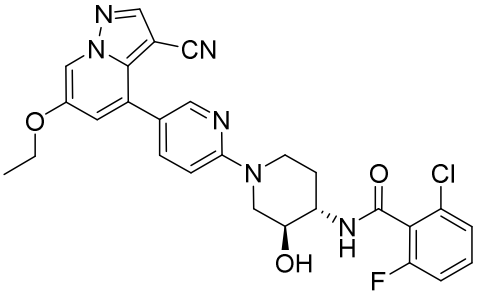
[003130] N-((3S,4S)-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

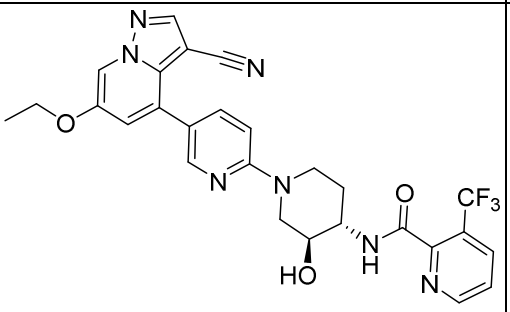
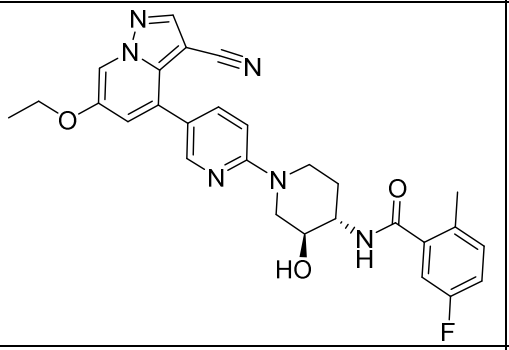
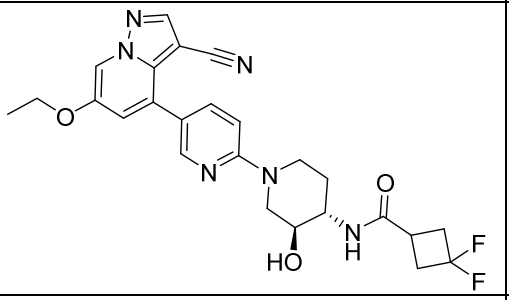
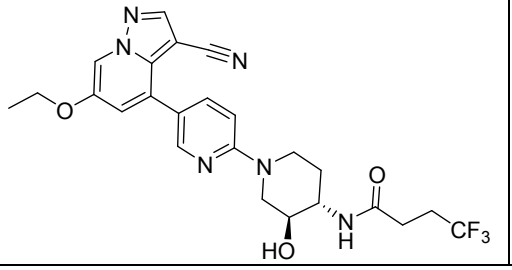
[003131] Una solución de (3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-cloro-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol diclorhidrato (**Intermediario P161**; 50 mg, 0,109

mmol) en DCM (1 mL, 0,109 mmol) se trató con DIEA (0,190 mL, 1,09 mmol) y cloruro de 3-metilbutanoilo (19,6 mg, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se purificaron mediante cromatografía en sílice (20-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título como un sólido blanco (14,6 mg, 28% de rendimiento). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

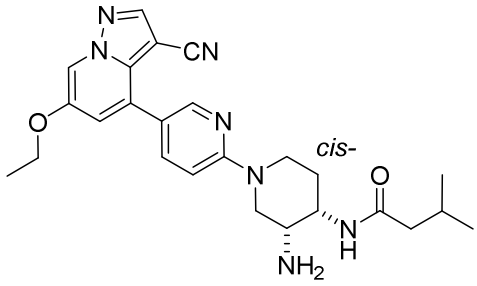
[003132] Los compuestos de la Tabla **X1** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en Etapa 2 en la síntesis de N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxamida (**Ejemplo 522**), reemplazando ácido 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-carboxílico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla X1

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
722		2-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida	535,2 (M+H)
723		2-cloro-N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-6-fluorobenzamida	535,1 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
724		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)picolinamida	552,1 (M+H)
725		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	515,2, 557,2 (M+H, M+Na)
726		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3,3-difluorociclobutan-1-carboxamida	497,2 (M+H)
727		N-((3S,4S)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-4,4,4-trifluorobutanamida	503,1 (M+H)

[003133] **Ejemplo 728**



[003134] N-((3r,4s)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[003135] Etapa 1: Preparación de (3r,4r)-3-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il metansulfonato. Una mezcla de ter-butil ((3r,4r)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P158**, 0,0234 g, 0,0489 mmol), cloruro de metansulfonilo (0,00454 ml, 0,0587 mmol) y base de Hunig (0,0128 ml, 0,0733 mmol) en DCM (0,489 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,025 g, 91,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 557,2 (M+H).

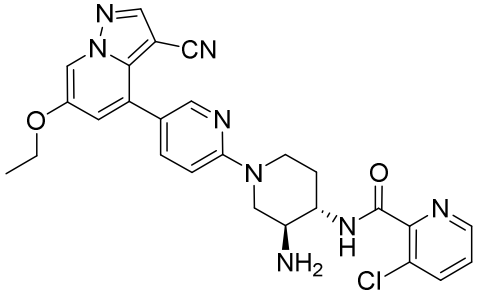
[003136] Etapa 2: Preparación de ter-butil ((3r,4s)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato. (3r,4r)-3-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il metansulfonato (0,025 g, 0,045 mmol) y NaN_3 (0,0035 g, 0,054 mmol) en DMF (0,45 mL) se calentaron hasta 90°C durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,021 g, 93% de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

[003137] Etapa 3: Preparación de ter-butil ((3r,4s)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato. Ter-butil ((3r,4s)-4-azido-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (0,021 g, 0,042 mmol) y Pd/C se agitaron en MeOH en un globo de H_2 durante 4 horas. La mezcla luego se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,017 g, 85% de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

[003138] Etapa 4: Preparación de N-((3r,4r)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida. Una mezcla de ter-butil ((3r,4s)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-

il)piperidin-3-il)carbamato (0,017 g, 0,0356 mmol), ácido 3-metilbutanoico (0,00545 g, 0,0534 mmol), HATU (0,0271 g, 0,0712 mmol) y base de Hunig (0,00806 mL, 0,0463 mmol) en DMSO (0,356 mL) se agitó temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron, y luego se agitaron en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) durante 1 h. La mezcla se concentró, y luego se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua con 1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se prepararon con DCM y $NaHCO_3$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (0,0066 g, 40% de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

[003139] **Ejemplo 729**



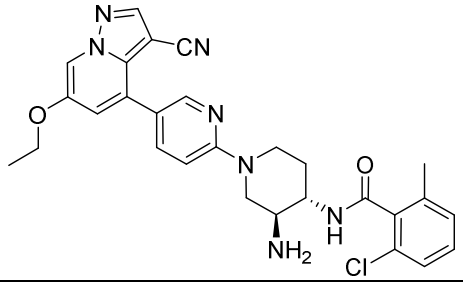
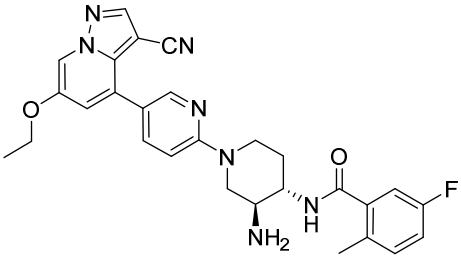
[003140] N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-cloropicolinamida

[003141] Una mezcla de ter-butil ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato (**Intermediario P162**; 0,026 g, 0,0544 mmol), ácido 3-cloropicolínico (0,00944 g, 0,0599 mmol), HATU (0,0414 g, 0,109 mmol) y base de Hunig (0,0123 ml, 0,0708 mmol) en DMSO (0,544 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se preparó con DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material concentrado se agitó en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) durante 1 h, luego se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de acetonitrilo en agua con 1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se dividieron en DCM y $NaHCO_3$ saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (0,008 g, 28,4% de rendimiento). MS (apci) m/z = 517,2 (M+H).

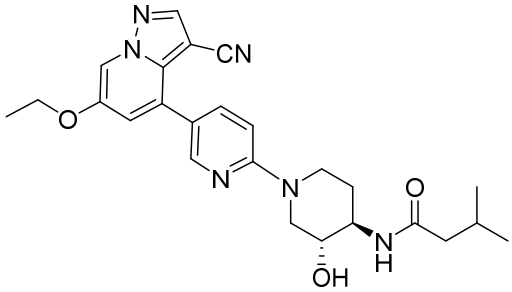
[003142] Los compuestos de la Tabla **X2** se prepararon con el uso de un método

similar al descrito en el **Ejemplo 729**, reemplazando ácido 3-cloropicolínico por el ácido carboxílico adecuado. Las reacciones se monitorearon para determinar que se habían completado mediante LCMS, y las duraciones de la reacción se ajustaron de manera acorde. Los compuestos del título se aislaron mediante purificación cromatográfica con el uso de un eluyente del gradiente adecuado.

Tabla X2

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
730		N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-cloro-6-metilbenzamida	530,2 (M+H)
731		N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida	514,2 (M+H)

[003143] **Ejemplo 732**



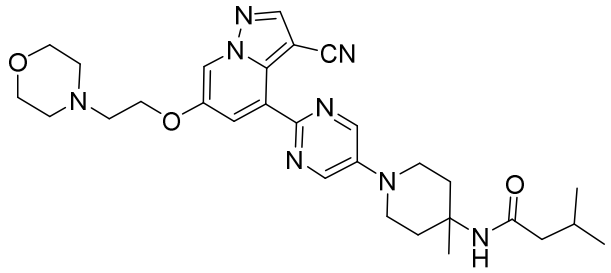
[003144] N-((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[003145] Etapa 1: Preparación de 4-(6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. A una solución de ter-butil ((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato (**Ejemplo 512**; 110 mg, 0,23 mmol) en DCM (2 mL), se agregó TFA (1 mL). Después de 90 min de agitación, la reacción se concentró, se absorbió en una cantidad mínima de MeOH y se hizo pasa a través de un tapón de resina P1-HCO3. La

eliminación del solvente a presión reducida produjo el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales, asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

[003146] Etapa 2: Preparación de N-((3R,4R)-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)-3-metilbutanamida. Una mezcla de 4-(6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (24 mg, 0,0634mmol), ácido 3-metilbutanoico (0,01 mL, 0,063 mmol), DCM (0,6 mL), DIEA (0,066 mL, 0,38mmol) y HATU (29 mg, 0,076 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua (10 mL cada uno). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de acetonitrilo en agua con 1% de TFA) para obtener el producto del título (2 mg, 6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

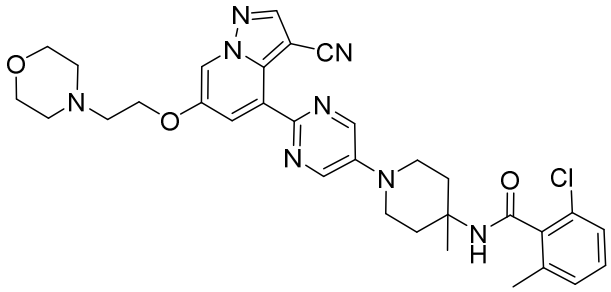
[003147] **Ejemplo 733**



[003148] N-(1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[003149] A una solución de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**P163**, 4 mg, 0,00865 mmol) en DCM (0,3 mL), se agregaron ácido 3-metilbutanoico (0,001mL, 0,013 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,009 mL, 0,052 mmol) y HATU (4,3mg, 0,0112 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se dividió en DCM y $NaHCO_3$ saturado. Después de la separación de fases, la acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de acetonitrilo en agua con 1% de TFA) para obtener el producto del título (1,7 mg, 36%). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

[003150] **Ejemplo 734**

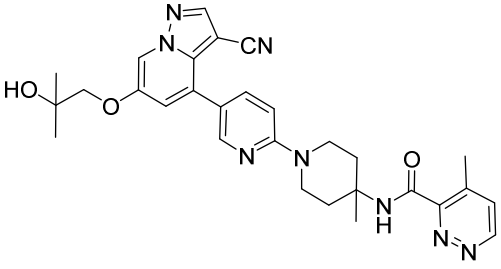
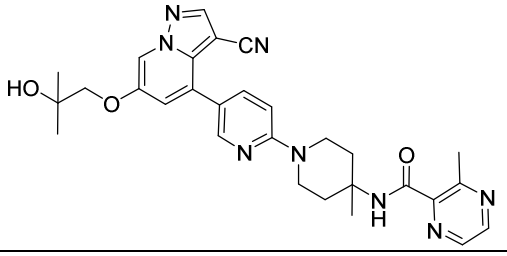
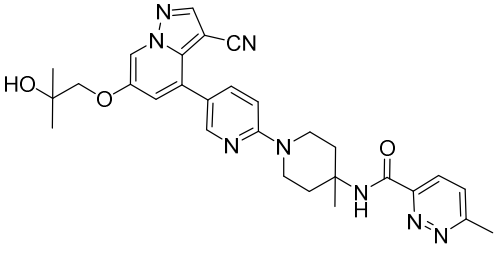


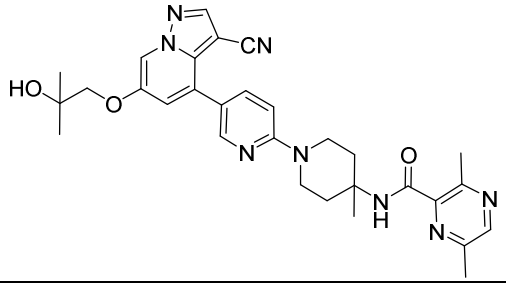
[003151] 2-cloro-N-(1-(2-(3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirimidin-5-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003152] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito en el **Ejemplo 733**, reemplazando ácido 3-metilbutanoico por ácido 2-cloro-6-metilbenzoico. MS (apci) m/z = 615,2 (M+H).

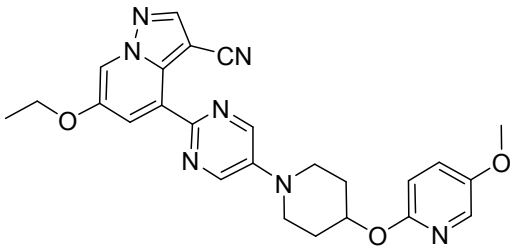
[003153] Los compuestos de la Tabla **X3** se prepararon con el uso de un método similar como se describe en el **Ejemplo 88**, reemplazando ácido 3,6-dimetilpicolínico por el ácido carboxílico adecuado.

Tabla X3

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
735		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-4-metilpiridazin-3-carboxamida	541,2 (M+H)
736		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-metilpirazin-2-carboxamida	541,2 (M+H)
737		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpiridazin-3-carboxamida	541,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
738		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,6-dimetilpirazin-2-carboxamida	555,3 (M+H)

[003154] **Ejemplo 739**



[003155] 6-etoxi-4-(5-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

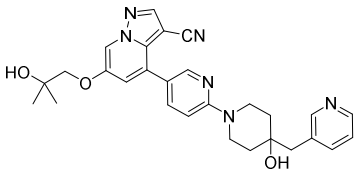
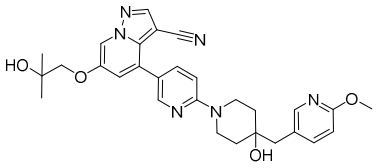
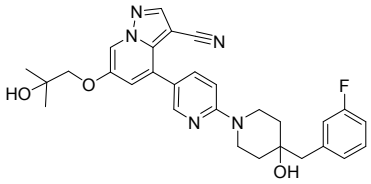
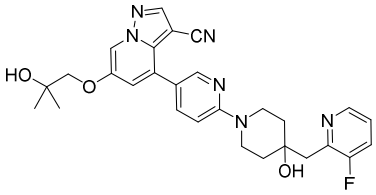
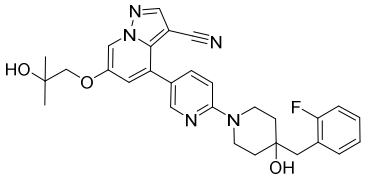
[003156] Etapa 1: <u>Preparación de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo.</u> Al ácido (3-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)borónico (**Intermediario P110**, 190 mg, 0,61mmol) y 5-bromo-2-yodopirimidina (225mg, 0,789mmol) en dioxano (2 mL), se agregaron XPhos (58 mg, 0,121 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,3 mg, 0,03 mmol) y K_3PO_4 (2 M ac., 0,9 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se calentó a 85 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se dividió en 1:1 DCM:agua (30 mL). Después de la separación de fases, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-60% de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (30 mg, 14%).

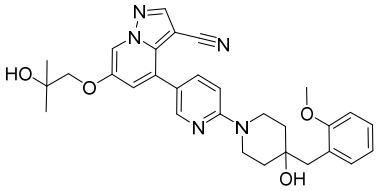
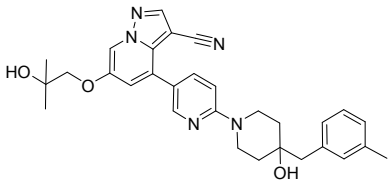
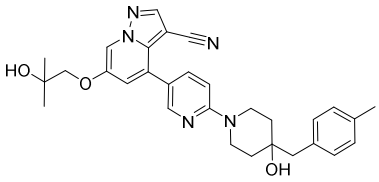
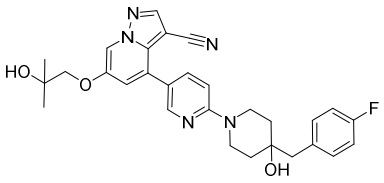
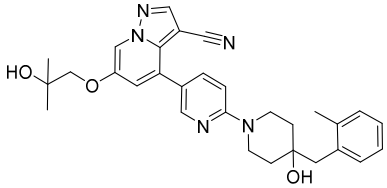
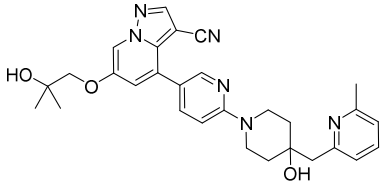
[003157] Etapa 2: Preparación de 6-etoxi-4-(5-(4-((5-metoxipiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (30 mg, 0,087 mmol), 5-metoxi-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (37 mg, 0,18mmol), Cs_2CO_3 (57 mg, 0,17 mmol), XPhos (4 mg, 0,0087 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol) en dioxano (0,44 mL) se roció con argón, y se agitaron a 90°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se dividió en 1:1 DCM:agua (20 mL). Después de la separación de fases, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Los extractos

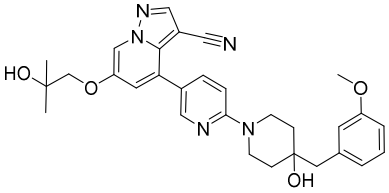
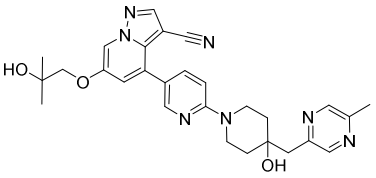
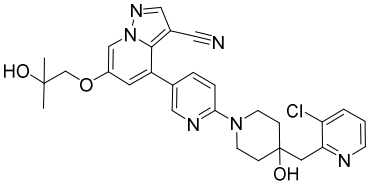
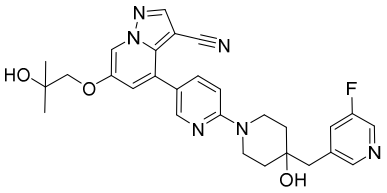
orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante TLC preparativa (10% de MeOH en DCM) para obtener el producto del título (1,4 mg, 3%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

[003158] Los compuestos de la Tabla **X4** se prepararon con el uso de un método similar como se describe en **Ejemplo 706**, reemplazando 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato por el intermediario de piperidina adecuado.

Tabla X4

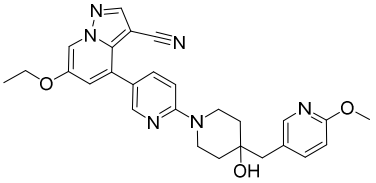
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario
740		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	499,2 (M+H)	4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato (disponible en el comercio)
741		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	529,2 (M+H)	**R66**
742		4-(6-(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	516,2 (M+H)	**R67**
743		4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,2 (M+H)	**R68**
744		4-(6-(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	516,3 (M+H)	**R55**

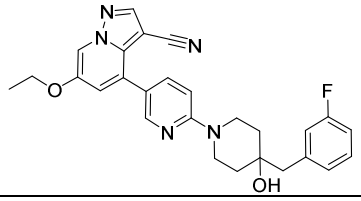
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario
745		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(2-metoxibencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	528,3 (M+H)	**R56**
746		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)	**R62**
747		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(4-metilbencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,2 (M+H)	**R63**
748		4-(6-(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	516,2 (M+H)	**R57**
749		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(2-metilbencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	512,3 (M+H)	**R64**
750		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	513,2 (M+H)	**R58**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario
751		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	528,3 (M+H)	**R59**
752		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-(4-hidroxi-4-((5-metilpirazin-2-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	514,3 (M+H)	**R65**
753		4-(6-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	533,2 (M+H)	**R60**
754		4-(6-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	517,3 (M+H)	**R61**

[003159] Los compuestos de la Tabla **X5** se prepararon con el uso de un método similar como se describe en el **Ejemplo 325**, reemplazando 4-bencilpiperidin-4-ol por el intermediario de piperidina adecuado.

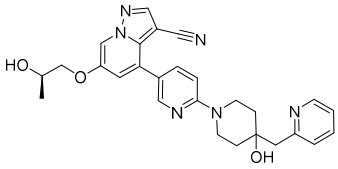
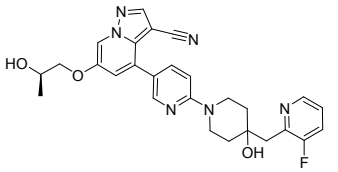
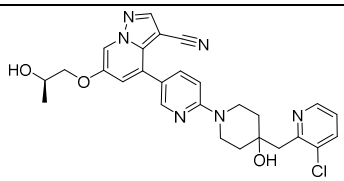
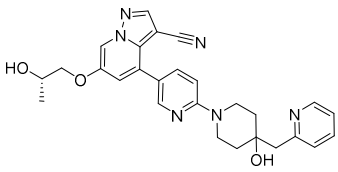
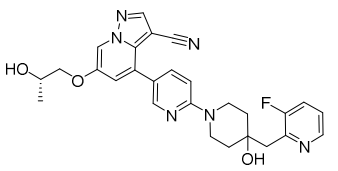
Tabla X5

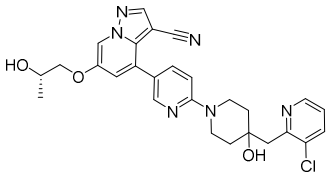
Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z	Intermediario
755		6-etoxi-4-(6-(4-hidroxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	485,2 (M+H)	**R66**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z	Intermediario
756		6-etoxi-4-(6-(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	472,2 (M+H)	**R67**

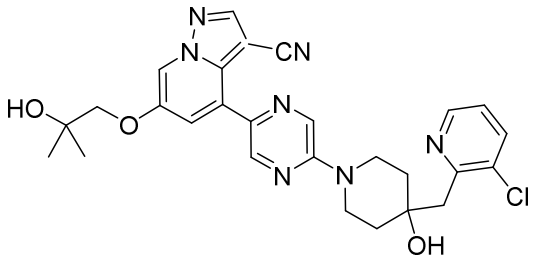
[003160] Los compuestos de la Tabla **X6** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 415**, haciendo reaccionar el **Intermediario P80** (Método A) o **Intermediario P165** (Método B) con un intermediario de piperidina adecuado.

Tabla X6

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z	Intermediario (Método)
757		(R)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	485,3 (M+H)	4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato (disponible en el comercio) (Método A)
758		(R)-4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,2 (M+H)	**R68** (Método A)
759		(R)-4-(6-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	519,1 (M+H)	**R60** (Método A)
760		(S)-4-(6-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	485,2 (M+H)	4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol clorhidrato (disponible en el comercio) (Método B)
761		(S)-4-(6-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	503,2 (M+H)	**R68** (Método B)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	MS m/z	Intermediario (Método)
762		(S)-4-(6-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	519,2 (M+H)	**R60** (Método B)

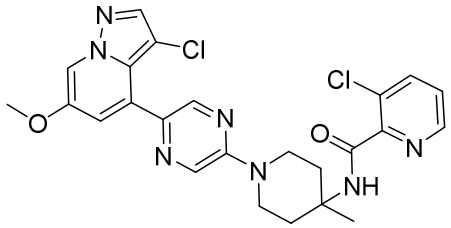
[003161] **Ejemplo 763**



[003162] 4-(5-(4-((3-cloropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003163] Un recipiente de presión se cargó con 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**P166** 76,0 mg, 0,213 mmol), 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**R69**, 65,6 mg, 0,193 mmol) y K_3PO_4 (123 mg, 0,580 mmol), y luego 1,4-dioxano (1,5 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se roció con N_2 durante 10 min antes de introducir $Pd_2(dba)_3$ (8,85 mg, 0,00967 mmol) y XPhos (18,4 mg, 0,0387 mmol). La reacción se roció con N_2 durante 3 min más antes que se sellara y se calentara hasta 100°C durante 3 d para alcanzar ~79% de conversión (LCMS). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 60/40 ACN:H_2O con 2% de TFA y se filtró a través de un Pall Acrodisc para retirar los sólidos. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (40-60% de ACN/H_2O con 0,1% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se concentraron, y el residuo se absorbió en MeOH y se filtró a través de la resina MP-HCO_3. El filtrado se concentró para obtener el producto del título como un polvo amarillo (2,0 mg, 1,9%). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

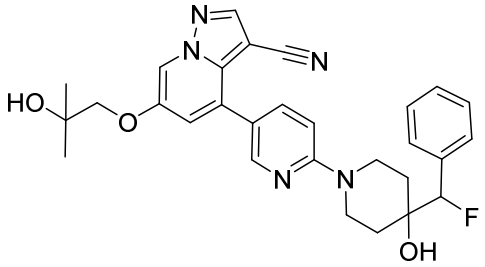
[003164] **Ejemplo 764**



[003165] 3-cloro-N-(1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003166] A una mezcla de ácido 3-cloropicolínico (23 mg, 0,14 mmol) y HATU (37 mg, 0,097 mmol) en DCM (2,4 mL), se agregó DIEA (84 µL, 0,48 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se agregó 1-(5-(3-cloro-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-amina (**Intermediario P175**, 29 mg, 0,078 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se dividió en NH_4Cl saturado y DCM. Después de la separación de fases, la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto del título (20 mg, 50%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

[003167] **Ejemplo 765**

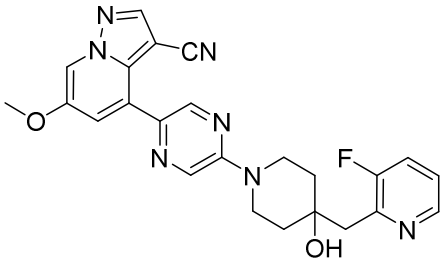


[003168] 4-(6-(4-(fluoro(fenil)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003169] A una solución de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (115 mg, 0,325 mmol) y V_2O_3 (2,87 mg, 0,0192 mmol) en CH_3CN (2 mL), se agregó 4-(6-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 27**, 95,3 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se congeló a -78°C y se purgó de aire. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de diluir la reacción con H_2O, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (20-80% de ACN en H_2O con 0,1% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se concentraron, se disolvieron en una cantidad mínima de MeOH y se hicieron pasar

a través de resina PI-HCO3. El filtrado se concentró para obtener el producto del título como un sólido amarillo pálido (4,2 mg, 4%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

[003170] **Ejemplo 766**

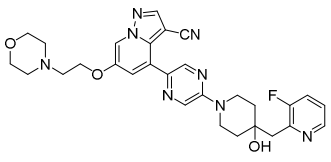


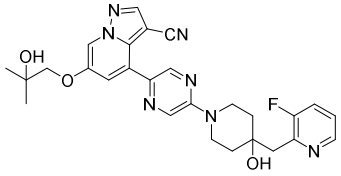
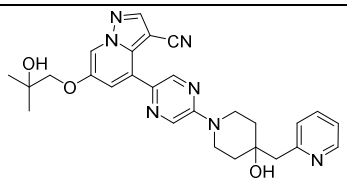
[003171] 4-(5-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003172] A 6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P168**, 126 mg, 0,211mmol) y 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (**Intermediario R70**, 68 mg, 0,211mmol) en dioxano (1,5 mL), se agregaron XPhos (20 mg, 0,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0,011mmol) y K_3PO_4 (2 M ac., 0,3 mL, 0,3 mmol). La mezcla se roció con Ar y se calentó hasta 90°C durante 17 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se dividió en 1:1 DCM/agua (30 mL). Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5 a 95% de acetonitrilo en agua con 1% de TFA) para obtener el producto del título (3,4 mg, 2,8%). MS (apci) m/z = 460,2 (M+H).

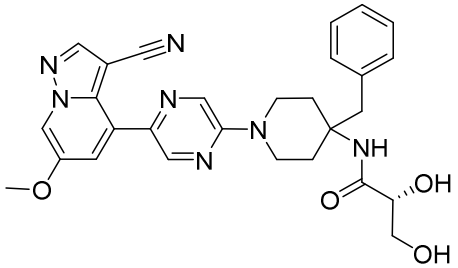
[003173] Los compuestos de la Tabla **X7** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 766**, acoplando el boronato adecuado y los intermediarios de haluro.

Tabla X7

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediarios reactivos
767		4-(5-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	559,2 (M+H)	**P12 y R70**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediarios reactivos
768		4-(5-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	518,2 (M+H)	**P166 y R70**
769		6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(5-(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo	500,2 (M+H)	**P166 y R71**

[003174] **Ejemplo 770**



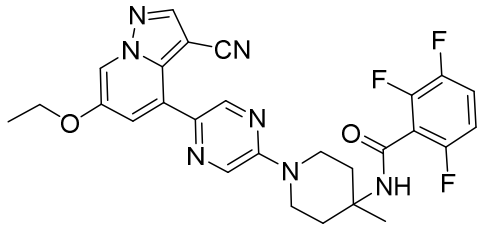
[003175] (R)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidroxipropanamida

[003176] Etapa 1: Preparación de 4-(5-(4-amino-4-bencilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. El compuesto del título (62,7 mg, 53%) se preparó en el mismo método como se describe en el **Ejemplo 766**, reemplazando 1-(5-cloropirazin-2-il)-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-ol por 4-bencil-1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-amina (**Intermediario R72**). LCMS m/z = 440,2 (M+H).

[003177] Etapa 2: Preparación de (R)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidroxipropanamida. A una mezcla de ácido D-glicérico, sal de hemicalcio (5,79 mg, 0,0396 mmol) y HATU en DMA, se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9,19 µl, 0,0528 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se introdujo 4-(5-(4-amino-4-bencilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (11,6 mg, 0,0264 mmol), y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua (3x) y salmuera (1x), luego se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de

MeCN/H_2O/0,2% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se concentraron, luego se absorbieron en $NaHCO_3$ saturado y 4:1 DCM/IPA. La capa orgánica se separó y se concentró para obtener el producto del título (4 mg, 27%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

[003178] **Ejemplo 771**

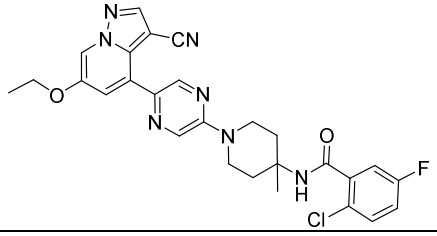


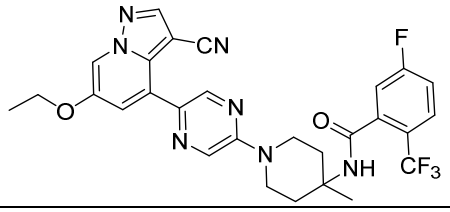
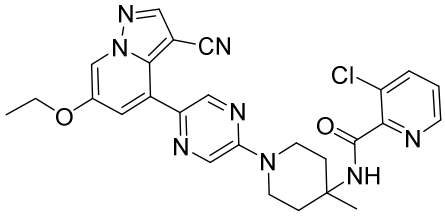
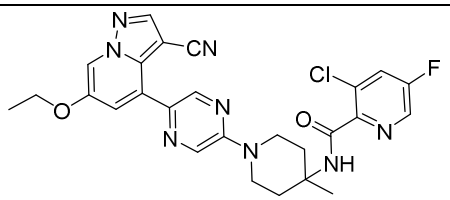
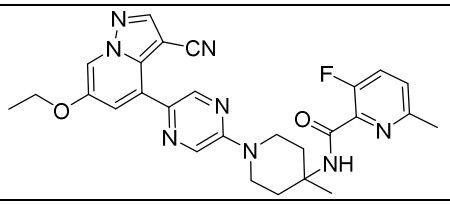
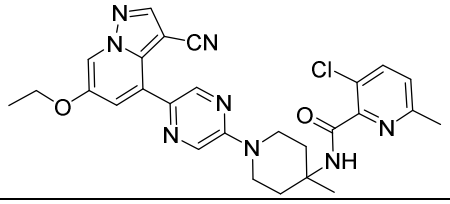
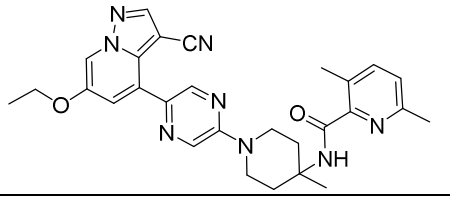
[003179] N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamida

[003180] A una mezcla de ácido 2,3,6-trifluorobenzoico (22 mg, 0,12 mmol) y HATU (31 mg, 0,083 mmol) en DCM (2,1 mL), se agregó DIEA (72 µl, 0,41 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se agregó bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P172**; 25 mg, 0,041 mmol) en una porción. Después de agitar durante 2 h más, la reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (2 mL) y se hizo pasar a través de una frita del separador de fases. El filtrado orgánico se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (17 mg, 77%). MS (apci) m/z = 536,1 (M+H).

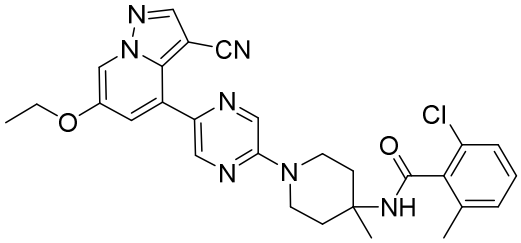
[003181] Los compuestos de la Tabla **X8** se prepararon con el uso de un método similar como se describe en el **Ejemplo 771**, reemplazando ácido 2,3,6-trifluorobenzoico por el ácido carboxílico adecuado.

Tabla X8

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
772		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida	534,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
773		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida	568,2 (M+H)
774		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	517,1 (M+H)
775		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	535,1 (M+H)
776		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3-fluoro-6-metilpicolinamida	515,2 (M+H)
777		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamida	531,2, 553,2 (M+H, M+Na)
778		N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-3,6-dimetilpicolinamida	511,2 (M+H)

[003182] **Ejemplo 779**

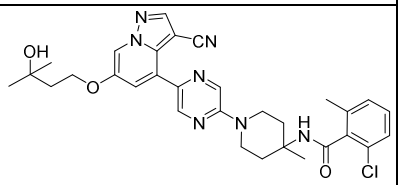
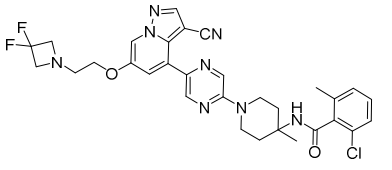
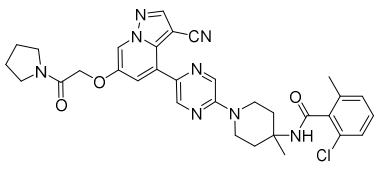


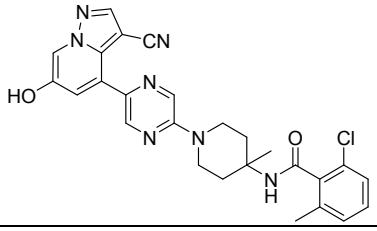
[003183] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida

[003184] En un tubo de presión de 15 mL, se cargaron 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P5**; 15 mg, 0,056 mmol) y dioxano (0,5 mL) para formar una suspensión, y luego se agregaron agua (0,15 mL), Cs_2CO_3 (55 mg, 0,17 mmol) y 2-cloro-6-metil-N-(4-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)benzamida (**Intermediario R49**; 37 mg, 0,056 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 5 min antes de agregar XPHOS (11 mg, 0,023 mmol) y Pd_2dba_3 (5,2 mg, 0,0056 mmol), y luego se roció 5 min más con N_2 antes de sellar y calentar la reacción a 80°C durante 17 h. Una vez enfriada hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó primero mediante HPLC preparativa (5-95% de MeCN/H_2O con 0,2% de TFA), y luego mediante cromatografía en sílice (0-100% de acetona/hexanos) para obtener el producto del título (2,1 mg, 7%). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

[003185] Los compuestos de la Tabla **X9** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 779**, reemplazando 4-bromo-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por el intermediario de bromuro adecuado.

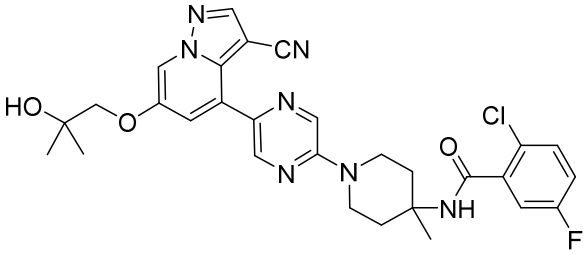
Tabla X9

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario de bromuro
780*		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida	588,2 (M+H)	**P169**
781		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida	621,2 (M+H)	**P170**
782		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida	613,2 (M+H)	**P171**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario de bromuro
783		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-hidroxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilbenzamida	502,1 (M+H)	**P1**

*Nota: el grupo protector de TBS se retiró durante la purificación con HPLC preparativa (5-95% de ACN en agua con 0,1% de TFA).

[003186] **Ejemplo 784**



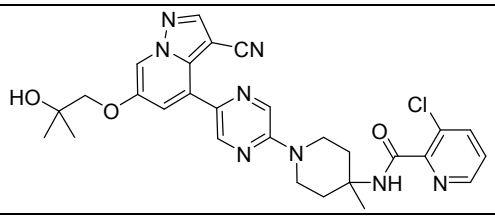
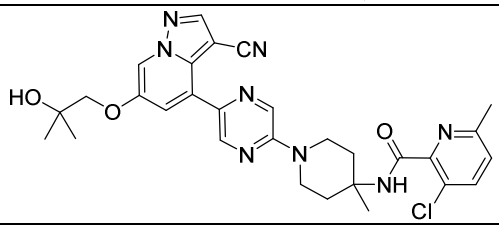
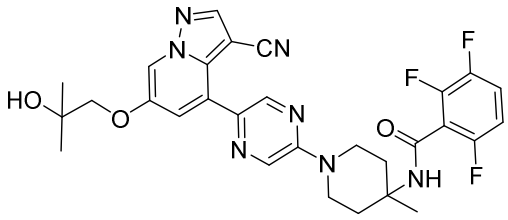
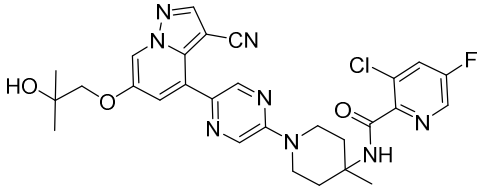
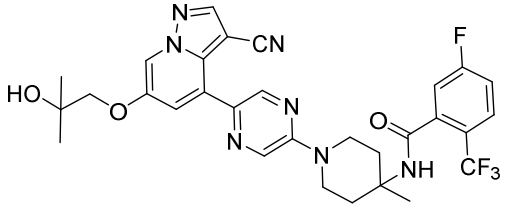
[003187] 2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida

[003188] A una suspensión de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo diclorhidrato (**Intermediario P173**; 10 mg, 0,020 mmol) en DCM (0,2 mL), se agregaron ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (4,2 mg, 0,024 mmol), DIEA (14 µl, 0,081 mmol) y HATU (12 mg, 0,030 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 d, luego se diluyó con H_2O (10 mL), se extrajo con DCM (3 x 10 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5-95% de MeCN/H_2O con 0,1% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se diluyeron con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y se extrajeron con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (1,2 mg, 10%). MS (apci) m/z = 578,2 (M+H).

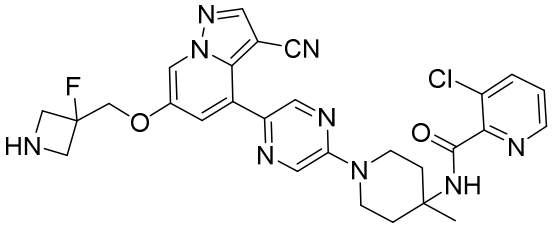
[003189] Los compuestos de la Tabla **X10** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en el **Ejemplo 784**, reemplazando ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico por el ácido carboxílico adecuado.

Tabla X10

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
785		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida	561,2, 583,2 (M+H, M+Na)
786		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamida	575,2, 597,2 (M+H, M+Na)
787		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamida	580,2 (M+H)
788		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	579,2 (M+H)
789		N-(1-(5-(3-ciano-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida	612,2, 634,2 (M+H, M+Na)

[003190] **Ejemplo 790**



[003191] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-((3-fluoroazetidin-3-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

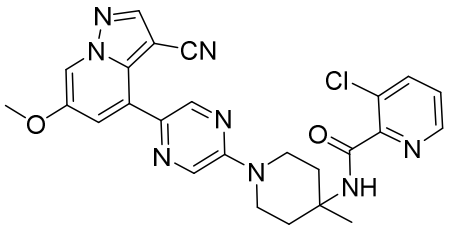
[003192] Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-

metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato. Una mezcla de ácido 3-cloropicolínico (24 mg, 0,15 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol) en DCM (2,5 mL) se trató con DIEA (88 µL, 0,50 mmol), luego se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de agregar ter-butil 3-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (**Intermediario P153**; 27 mg, 0,050 mmol) en una porción. Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con NH4Cl (ac) saturado (2 mL) y se hizo pasar a través de una frita del separador de fases. El filtrado se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS m/z = 676,2 (M+H).

[003193] Etapa 2: Preparación de (R)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidroxipropanamida.

Una solución de ter-butil 3-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)-3-fluoroazetidin-1-carboxilato (34 mg, 0,050 mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (2 mL). La reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío y se purificó mediante cromatografía en sílice (0-10% de MeOH en DCM con 0,1% de NH_4OH) para obtener el producto del título (12 mg, 41%). MS (apci) m/z = 576,2 (M+H).

[003194] **Ejemplo 791**



[003195] 3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

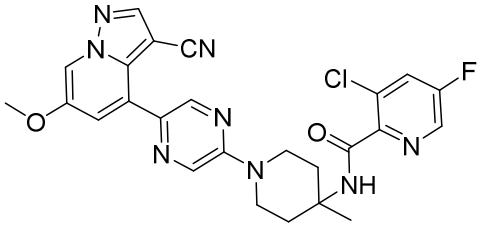
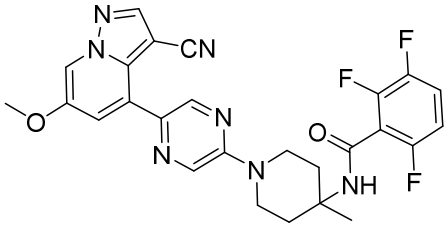
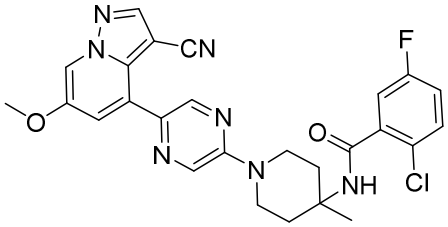
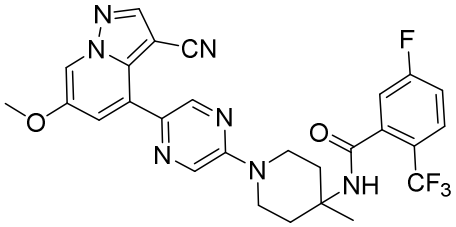
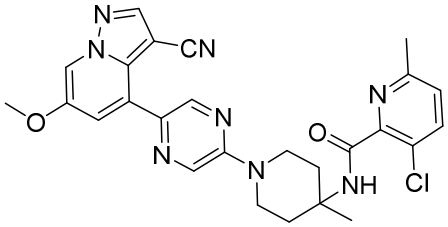
[003196] A una mezcla de ácido 3-cloropicolínico (15 mg, 0,096 mmol) y HATU (24 mg, 0,064 mmol) en DCM (1,6 mL), se agregó DIEA (56 µl, 0,32 mmol), luego se agitó durante 30 min antes de agregar bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

(**Intermediario P174**; 20 mg, 0,032 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con NH4Cl (ac) saturado (2 mL) y se hizo pasar a través de una frita del separador de fases. El filtrado orgánico se purificó mediante cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener

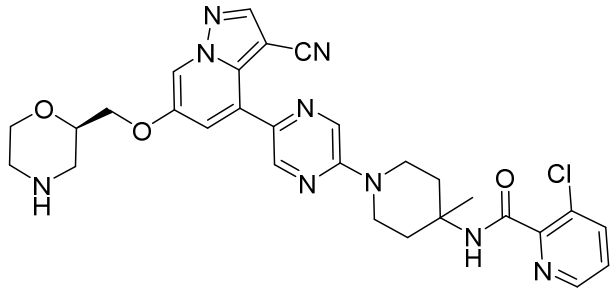
el producto del título como un sólido (14 mg, 87%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

[003197] Los compuestos de la Tabla **X11** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en el **Ejemplo 791**, reemplazando ácido 3-cloropicolínico por el ácido carboxílico adecuado.

Tabla X11

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
792		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	521,1 (M+H)
793		N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-2,3,6-trifluorobenzamida	522,1 (M+H)
794		2-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluorobenzamida	520,1 (M+H)
795		N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida	554,2 (M+H)
796		3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-6-metilpicolinamida	517,2 (M+H)

[003198] **Ejemplo 797**



[003199] (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

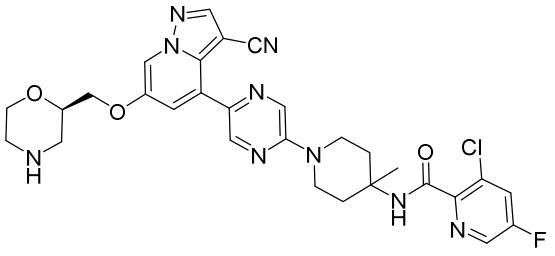
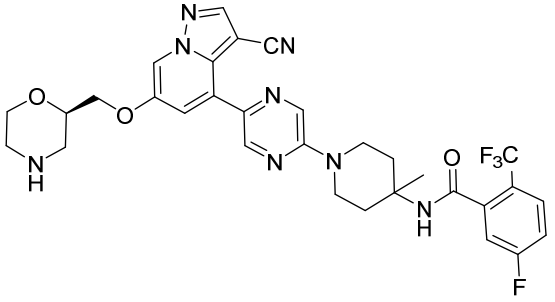
[003200] Etapa 1: Preparación de ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato. El compuesto del título (30 mg, 67%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 791**, reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario P176**). LCMS m/z = 688,2 (M+H).

[003201] Etapa 2: Preparación de (R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida. A una solución de ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-(3-cloropicolinamido)-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (30,2 mg, 0,044 mmol) en DCM (2 mL), se agregó TFA (1 mL), luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y luego se concentró y se volvió a disolver en 4:1 DCM/IPA. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el producto del título (21,5 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) m/z = 588,3 (M+H).

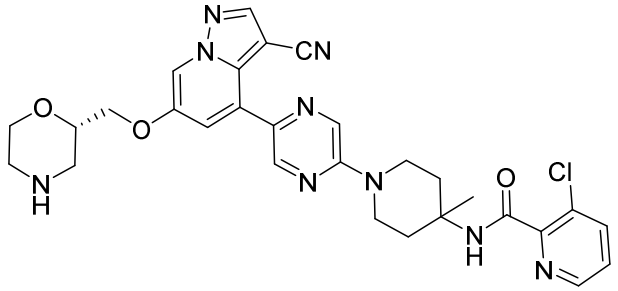
[003202] Los compuestos de la Tabla **X12** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en el **Ejemplo 797**, reemplazando ácido 3-cloropicolínico por el ácido carboxílico adecuado en la Etapa 1.

Tabla X12

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
798		(R)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoropicolinamida	606,2 (M+H)
799		(R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida	639,2 (M+H)

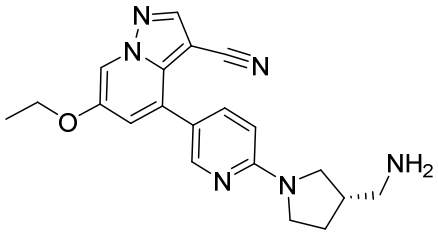
[003203] **Ejemplo 800**



[003204] (S)-3-cloro-N-(1-(5-(3-ciano-6-(morfolin-2-ilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)picolinamida

[003205] El compuesto del título (50 mg, 74%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 797**, reemplazando ter-butil (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato por ter-butil (S)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-3-cianopirazolo[1,5-a]piridin-6-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato (**Intermediario 177**). LCMS m/z = 688,2 (M+H).

[003206] **Ejemplo 801**

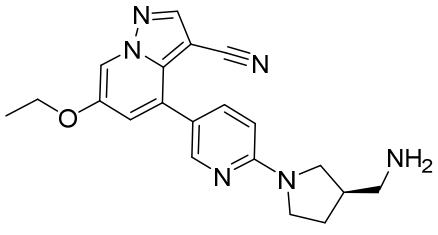


[003207] (S)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003208] Etapa 1: Preparación de ter-butil (S)-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato. Una solución de 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 50,7 mg, 0,180 mmol) y ter-butil (R)-(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato (54,0 mg, 0,269 mmol) en DMSO (1,5 mL) se trató con DIEA (0,157 mL, 0,898 mmol) y se agitó a 115°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H_2O y se filtró. El sólido se enjuagó con agua, y luego se secó al vacío para obtener el producto del título como un sólido tostado claro (83 mg, 99% de rendimiento). LCMS m/z = 463,2 (M+H).

[003209] Etapa 2: Preparación de (S)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil (S)-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)carbamato (83 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se trató con HCl concentrado (0,029 mL, 0,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, luego se absorbió en 4:1 DCM/IPA y se convirtió en base libre con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se hizo pasar a través de una frita del separador de fases y se concentró para obtener el producto del título como un sólido (8,9 mg, 13%). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

[003210] **Ejemplo 802**

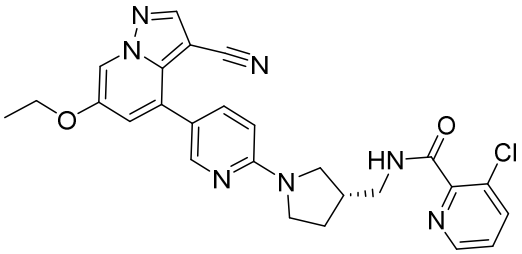


[003211] (R)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo

[003212] El compuesto del título (12 mg, 18%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 801**, reemplazando ter-butil (R)-(pirrolidin-3-

ilmetil)carbamato por ter-butil (S)-(pirrolidin-3-ilmetil)carbamato en la Etapa 1. LCMS m/z = 363,2 (M+H).

[003213] **Ejemplo 803**

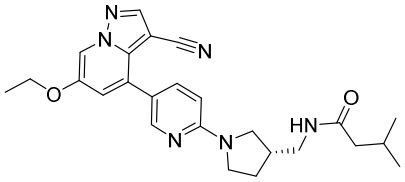


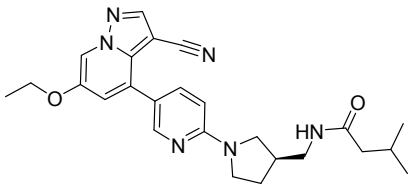
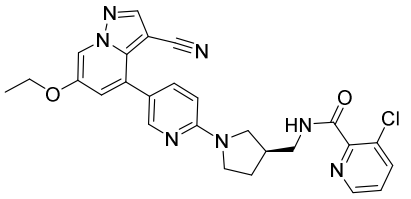
[003214] (S)-3-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)picolinamida

[003215] El compuesto del título (32,6 mg, 71%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 791**, reemplazando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)-6-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo por (S)-4-(6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Ejemplo 801**). LCMS m/z = 502,2 (M+H).

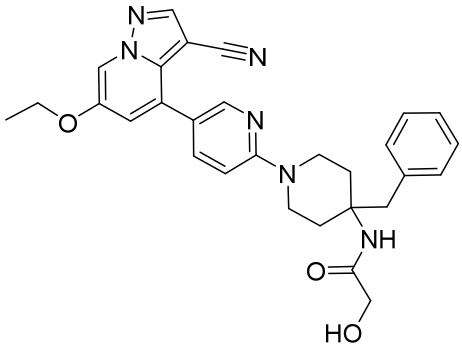
[003216] Los compuestos de la Tabla **X13** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 803**, acoplando el intermediario de amina adecuada por el ácido carboxílico correspondiente.

Tabla X13

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario de amina
804		(S)-N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)-3-metilbutanamida	447,3 (M+H)	**Ejemplo 801**

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z	Intermediario de amina
805		(R)-N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)-3-metilbutanamida	447,3 (M+H)	**Ejemplo 802**
806		(R)-3-cloro-N-((1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)picolinamida	502,1 (M+H)	**Ejemplo 802**

[003217] **Ejemplo 807**



[003218] N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida

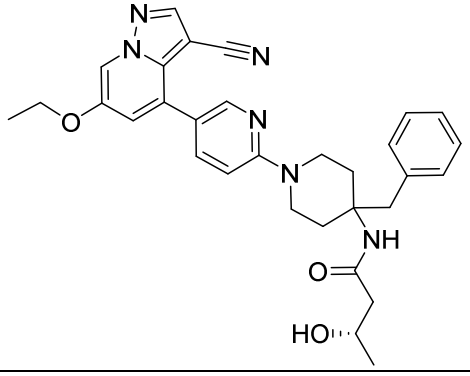
[003219] Etapa 1: Preparación de 4-(6-(4-amino-4-bencilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo. Una solución de ter-butil 4-amino-4-bencilpiperidin-1-carboxilato (220 mg, 0,758 mmol) en DCM (1,5 mL) se trató con TFA

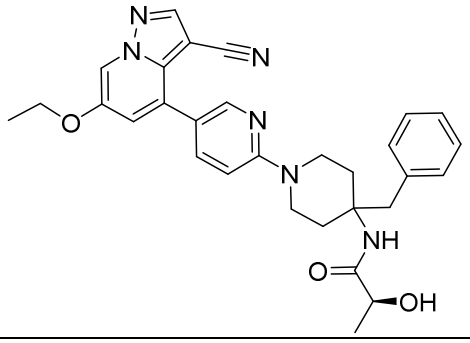
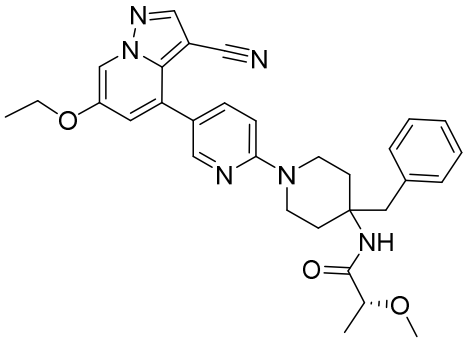
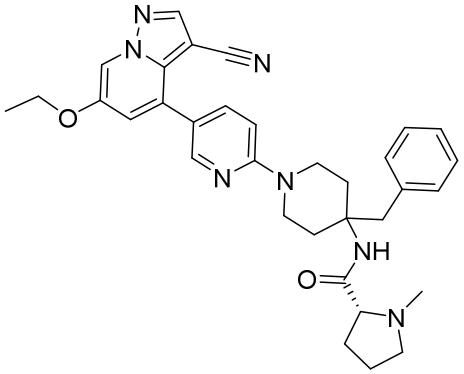
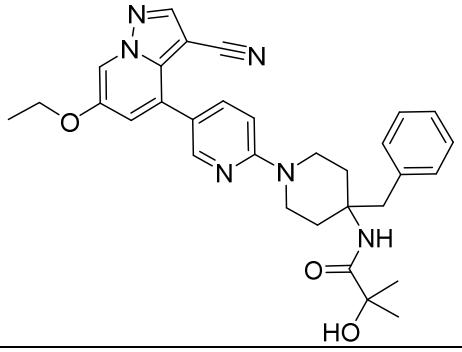
(0,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se volvió a disolver en DMA (3,8 mL), y luego se agregaron 6-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (**Intermediario P6**, 214 mg, 0,758 mmol) y K_2CO_3 (524 mg, 3,79 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc, y las extracciones orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en sílice (0-100% DCM/10%MeOH/1%NH4OH) para obtener el compuesto del título (261 mg, 76%). LCMS m/z = 453,2 (M+H).

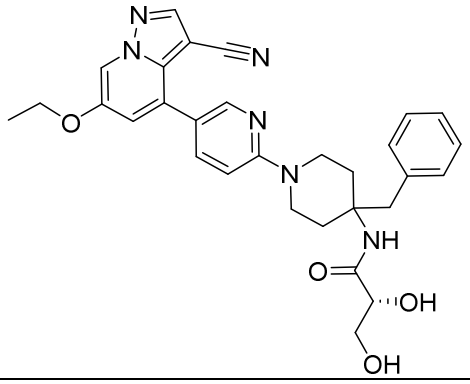
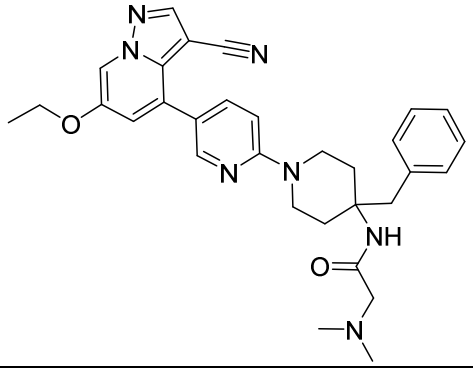
[003220] Etapa 2: Preparación de N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida. A una solución de 4-(6-(4-amino-4-bencilpiperidin-1-il)piridin-3-il)-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitrilo (30 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,66 mL), se agregaron ácido 2-hidroxiacético (5,55 mg, 0,0729 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (23,1 µl, 0,133 mmol) y HATU (30,2 mg, 0,0795 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató directamente con cromatografía de fase inversa (5-95% de MeCN/H_2O/0,2% de TFA). Las fracciones combinadas que contenían el producto se dividieron en 4:1 DCM/IPA y $NaHCO_3$ saturado. Después de la separación de fases, la capa orgánica se concentró para obtener el producto del título como un sólido (7,2 mg, 21%). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

[003221] Los compuestos de la Tabla **X14** se prepararon con el uso de un método similar al descrito en la Etapa 2 del **Ejemplo 807**, reemplazando ácido 2-hidroxiacético por el ácido carboxílico adecuado.

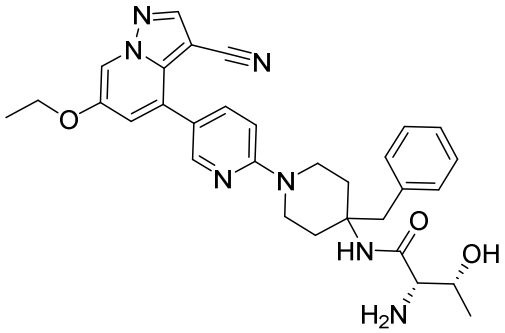
Tabla X14

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
808		(S)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxibutanamida	539,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
809		(S)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxipropanamida	525,3 (M+H)
810		(R)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metoxipropanamida	539,3 (M+H)
811		(R)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida	564,3 (M+H)
812		N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	539,2 (M+H)

Ej. N.°	Estructura	Nombre químico	LCMS m/z
813		(R)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidroxipropanamida	541,2 (M+H)
814		N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida	538,2 (M+H)

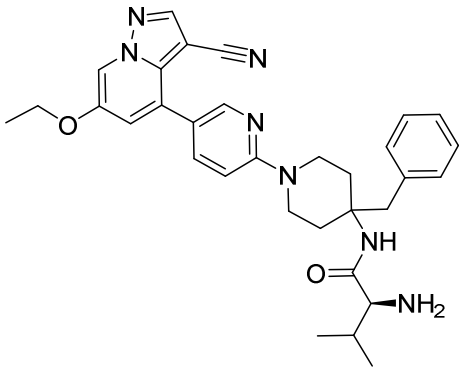
[003222] **Ejemplo 815**



[003223] (2S,3R)-2-amino-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxibutanamida

[003224] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito en la Etapa 2 del **Ejemplo 807**, reemplazando ácido 2-hidroxiacético por un ácido (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treonina protegido con N-Fmoc. El producto crudo protegido con N se trató con 1:1 morfolina:DCM para retirar el grupo protector, luego se concentró y se purificó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo **807** para obtener el producto final como un sólido (13,8 mg, 28%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

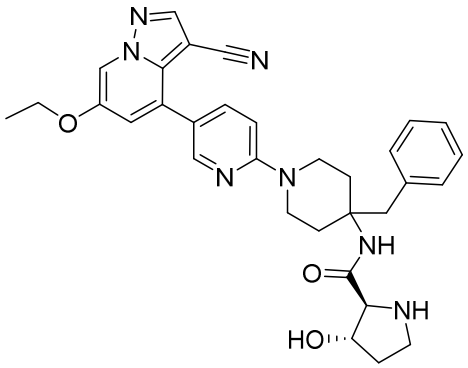
[003225] **Ejemplo 816**



[003226] (S)-2-amino-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-metilbutanamida

[003227] El compuesto del título (3 mg, 8%) se preparó con el uso de un método similar al descrito en el **Ejemplo 815**, reemplazando (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treonina por (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-valina. MS (apci) m/z = 552,3 (M+H).

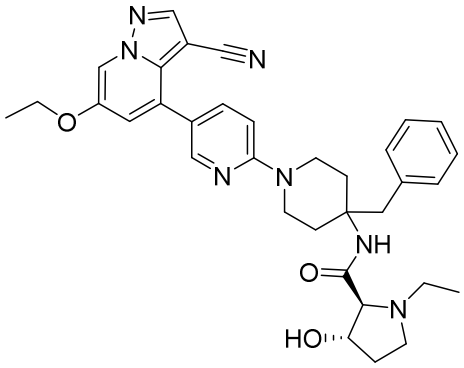
[003228] **Ejemplo 817**



[003229] (2S,3S)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

[003230] El compuesto del título se preparó con el uso de un método similar al descrito en la Etapa 2 del **Ejemplo 807**, reemplazando ácido 2-hidroxiacético por un ácido (2S,3S)-1-(ter-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico protegido con N-Boc. El producto protegido con N se aisló después de una cromatografía en sílice (0-100% de EtOAc en hexanos). El producto aislado se disolvió en 1:1 DCM:TFA a 0°C, luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 24 h. Después de retirar el solvente, el material crudo se trató con una segunda cromatografía en sílice (0-100% de 1:9 MeOH:DCM con 1% de NH_4OH en DCM) para obtener el producto del título como un sólido (33 mg, 36%). MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

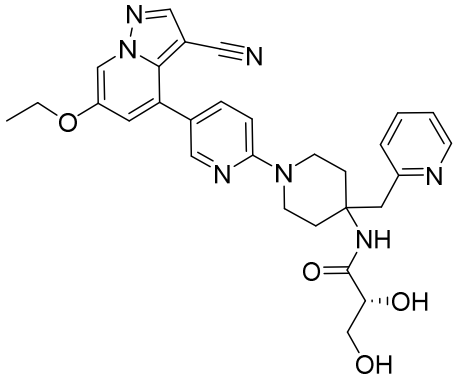
[003231] **Ejemplo 818**



[003232] (2S,3S)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-1-etil-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

[003233] Una solución de (2S,3S)-N-(4-bencil-1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (**Ejemplo 817**, 15 mg, 0,0265 mmol) en DCM (0,13 mL) se trató con triacetoxihidroborato de sodio (11,2 mg, 0,0530 mmol) y acetaldehído (0,769 µL, 0,0265 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 DCM/IPA y se lavó con $NaHCO_3$ (ac) saturado. Después de la separación de fases, la capa orgánica se concentró para obtener el producto del título (11 mg, 72%). MS (apci) m/z = 594,3 (M+H).

[003234] **Ejemplo 819**



[003235] (R)-N-(1-(5-(3-ciano-6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-4-il)piridin-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3-dihidroxipropanamida

[003236] El producto del título (21,6 mg, 18%) se preparó con el uso de un método similar al descrito en la Etapa 1 del **Ejemplo 626**, reemplazando ácido 2-(1-(ter-butoxicarbonil)azetidin-3-il)acético por ácido D(+)-glicérico, sal de hemicalcio. MS (apci) m/z = 542,2 (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)
Boc	grupo ter-butil carboxilato
Boc-anhídrido	di-ter-butil dicarbonato
Boc-Inp-OH	ácido 1-Boc-piperidin-4-carboxílico; o Ácido Boc-isonipecótico
n-BuLi	n-butil litio o 1-butil litio
s-BuOH	Sec-butanol o 2-butanol
t-BuOH	ter-butanol o 2-metilpropan-2-ol
Celite®	Tierra diatomácea; SiO_2
CuI	Yoduro de cobre (I)
$Cu(OAc)_2$	Diacetato de cobre (II)
d	día, días
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
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
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMP	Periodinano de Dess-Martin; 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona
EDC-HCl	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato
Et_2O	Dietiléter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq	equivalente
Papel GF/F	Papel de filtro de microfibra de vidrio GF/F
h	hora, horas
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de 3-[bis(dimetilamino)metiliumil]-3*H*-benzotriazol-1-óxido o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOAc	Ácido acético
cloroformiato de isobutilo	carbonocloridato de isobutilo
cloruro de isovalerilo	cloruro de 3-metilbutanoílo
iPrOH	Isopropanol
i-PrMgCl	Cloruro de isopropil magnesio
KOAc	Acetato de potasio
KOtBu	Ter-butóxido de potasio

K_2HPO_4	Fosfato de potasio, Dibásico
LCMS	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masa
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio; o bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	Metanol
$Me_4N(AcO)_3BH$	Triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio
min	minuto, minutos
MSH	o-(mesitilsulfonil)hidroxilamina
MTBE	Metil ter-butiléter
NCS	N-clorosuccinimida
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
$NaBH(AcO)_3$	Triacetoxiborohidruro de sodio
NH_4OAc	Acetato de amonio
Resina P1-HCO_3	Stratospheres MP-HCO3
10% de Pd/C	10% en peso de paladio (base seca), carbono activo, húmedo, Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
$PdCl_2$*(dppf)*•CH_2Cl_2	Complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano
$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$	Complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y cloroformo
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II),
PPh_3	Trifenilfosfina
PPTS	*p*-toluensulfonato de piridinio
Frita del PS	"Separadores de fases Isolute®" de Biotage®
Papel del PS	Papel de filtro de los separadores de fases tratado con silicona Whatman®
Disco de PVDF (0,45 µm)	membrana de difluoruro de polivinilideno con un tamaño de poro de 0,45 micrómetros
rt	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Trifosgeno	carbonato de (bis(triclorometilo)
Tf-O-Tf	anhídrido trifluorometansulfónico
TsCl	cloruro de 4-toluensulfonilo
X-Phos	diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina